

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apalutamid (Erleada[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

*Erleada[®] zur Behandlung erwachsener
Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem
Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die
Entwicklung von Metastasen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	17
Abkürzungsverzeichnis	40
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	44
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	45
4.1.1 Fragestellung.....	45
4.1.2 Datenquellen.....	45
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien.....	45
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen.....	46
4.1.5 Informationssynthese und -analyse.....	46
4.1.6 Schlussfolgerungen zur Aussagekraft der Nachweise sowie zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	46
4.1.6.1 Schlussfolgerungen zur Aussagekraft der Nachweise.....	54
4.1.6.2 Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	58
4.1.6.2.1 Mortalität.....	58
4.1.6.2.1.1 Gesamtüberleben (OS).....	58
4.1.6.2.1.2 Metastasenfreies Überleben (MFS).....	59
4.1.6.2.1.3 Fazit der Ergebnisse in der Kategorie Mortalität.....	60
4.1.6.2.2 Morbidität.....	60
4.1.6.2.2.1 Patientenrelevante Ergebnisse in der Kategorie Morbidität.....	60
4.1.6.2.2.2 Klinisch relevante Ergebnisse als unterstützende Evidenz in der Kategorie Morbidität.....	62
4.1.6.2.2.3 Fazit der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität.....	64
4.1.6.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P.....	64
4.1.6.2.4 Verträglichkeit.....	65
4.1.6.2.4.1 Jegliche UE.....	65
4.1.6.2.4.2 Schwerwiegende UE.....	66
4.1.6.2.4.3 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3).....	66
4.1.6.2.4.4 UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen.....	66
4.1.6.2.4.5 UE von speziellem Interesse.....	67
4.1.6.2.4.6 Weitere Betrachtungen von UE auf Ebene der SOC.....	70
4.1.6.2.4.7 Zusammenfassung Verträglichkeit.....	75
4.1.6.3 Gesamtschau.....	76
4.2 Methodik.....	79
4.2.1 Fragestellung.....	79
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	80
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	82
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	82
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	82
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	84
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA.....	85
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	86
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	87

4.2.5	Informationssynthese und -analyse	90
4.2.5.1	Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	90
4.2.5.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	90
4.2.5.2.1	Patientencharakteristika	91
4.2.5.2.2	Operationalisierung und Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte... ..	92
4.2.5.2.2.1	Mortalität	93
4.2.5.2.2.2	Morbidität	94
4.2.5.2.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	103
4.2.5.2.2.4	Verträglichkeit	104
4.2.5.2.3	Darstellung der Endpunkte im Dossier	106
4.2.5.2.4	Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik	110
4.2.5.2.4.1	Besonderheiten beim Dezember Datenschnitt.....	112
4.2.5.3	Meta-Analysen.....	114
4.2.5.4	Sensitivitätsanalysen.....	116
4.2.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	118
4.2.5.6	Indirekte Vergleiche	120
4.3	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	122
4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	122
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	124
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	126
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Website des G-BA.....	127
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	130
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	146
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	148
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	150
4.3.1.3.1.1	Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	153
4.3.1.3.1.2	Mortalität – Metastatenfreies Überleben (MFS)	162
4.3.1.3.1.3	Morbidität – Zeit bis zur Metastasierung (TTM)	171
4.3.1.3.1.4	Morbidität – radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS).....	178
4.3.1.3.1.5	Morbidität – Zeit bis zur symptomatischen Progression	185
4.3.1.3.1.6	Morbidität – Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie.....	195
4.3.1.3.1.7	Morbidität – EQ-5D – Visuelle Analogskala (VAS).....	202
4.3.1.3.1.8	Morbidität – PSA-Ansprechrage	220
4.3.1.3.1.9	Morbidität – Zeit bis zur PSA-Progression	224
4.3.1.3.1.10	Morbidität – Zeit bis zum zweiten Progressionsfreien Überleben (PFS2).....	228

4.4.2.2.2	PSA-Ansprechrates	863
4.4.2.2.3	Zeit bis zur PSA-Progression	863
4.4.2.2.4	Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2)	864
4.4.2.3	Fazit der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität	865
4.4.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P	866
4.4.2.4	Verträglichkeit	868
4.4.2.4.1	Jegliche UE	868
4.4.2.4.2	Schwerwiegende UE	868
4.4.2.4.3	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	869
4.4.2.4.4	UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	869
4.4.2.4.5	UE von speziellem Interesse	869
4.4.2.4.5.1	Hautausschlag	869
4.4.2.4.5.2	Stürze	870
4.4.2.4.5.3	Frakturen	871
4.4.2.4.5.4	Krampfanfälle	872
4.4.2.4.5.5	Hypothyreose	872
4.4.2.4.5.6	Weitere Betrachtungen von UE auf Ebene der SOC	872
4.4.2.4.6	Zusammenfassung Verträglichkeit	877
4.4.2.5	Gesamtschau	878
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	880
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	880
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	880
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	881
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	881
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	882
4.6	Referenzliste	885
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		895
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		898
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		900
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		905
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		928
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		946
Anhang 4-G : Mittelwerte der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS und FACT-P Total Score im Studienverlauf nach Zyklen		982
Anhang 4-H : Detailergebnisse der Subgruppenanalysen zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität		989
Anhang 4-I : Detailergebnisse der Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit		1077
Anhang 4-J : Kaplan-Meier-Kurven der nicht signifikanten UE nach System Organ Klassen und Bevorzugten Begriffe – 1. Datenschnitt		1278
Anhang 4-K : Kaplan-Meier-Kurven der nicht signifikanten UE nach System Organ Klassen und Bevorzugten Begriffe – 2. Datenschnitt		1364

**Anhang 4-L : Kaplan-Meier-Kurven der nicht signifikanten UE nach System Organ
Klassen und Bevorzugten Begriffe – 3. Datenschnitt1465**

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität basierend auf der Studie SPARTAN	49
Tabelle 4-2: Ergebnisse der Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN.....	53
Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie SPARTAN.....	76
Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN.....	77
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für nutzenbewertungsrelevante Studien	81
Tabelle 4-6: Darstellung der Endpunkte im Dossier.....	106
Tabelle 4-7: Mediane Behandlungsdauer in Monaten je Datenschnitt in der Studie SPARTAN.....	111
Tabelle 4-8: Übersicht Datenbereinigung der Studie SPARTAN.....	112
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-17: Mediane Behandlungsdauer in Monaten je Datenschnitt in der Studie SPARTAN.....	140
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-19: Übersicht Patienten des Kontrollarms ohne Crossover nach Entblindung	147
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-21: Operationalisierung von OS.....	153

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-23: Ergebnisse für das OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt OS aus SPARTAN – primäre Analyse .	157
Tabelle 4-25: Crossover Korrekturen für OS aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	159
Tabelle 4-26: Crossover Korrekturen für OS aus SPARTAN – Dezember Datenupdate.....	161
Tabelle 4-27: Operationalisierung von MFS.....	162
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-29: Ergebnisse für MFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN – primäre Analyse	165
Tabelle 4-30: Ergebnisse für MFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN- primäre Analyse	166
Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt MFS aus SPARTAN.....	170
Tabelle 4-32: Operationalisierung von TTM	171
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TTM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-34: Ergebnisse für TTM (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN – primäre Analyse	174
Tabelle 4-35: Ergebnisse für TTM (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN – primäre Analyse	175
Tabelle 4-36: Operationalisierung von radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)	178
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für rPFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-38: Ergebnisse für rPFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN – primäre Analyse	181
Tabelle 4-39: Ergebnisse für rPFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN – primäre Analyse	182
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Zeit bis zur symptomatischen Progression.....	185
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur symptomatischen Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur symptomatischen Progression mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt	188
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die einzelnen Ereignisse der Zeit bis zur symptomatischen Progression des zu bewertenden Arzneimittels aus SPARTAN – primäre Analyse.....	189
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die einzelnen Ereignisse der Zeit bis zur symptomatischen Progression des zu bewertenden Arzneimittels aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse ...	190

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die einzelnen Ereignisse der Zeit bis zur symptomatischen Progression des zu bewertenden Arzneimittels aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt ..	191
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie	195
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittelaus aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt	198
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D (VAS).....	202
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Gesundheitszustand gemäß EQ 5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-51: Ergebnisse zur Rücklaufquote des EQ-5D (VAS) nach Erhebungszeitpunkt – primäre Analyse	205
Tabelle 4-52: Ergebnisse zur Rücklaufquote des EQ-5D (VAS) nach Erhebungszeitpunkt – zweite Interimsanalyse	207
Tabelle 4-53: Ergebnisse zur Rücklaufquote des EQ-5D (VAS) nach Erhebungszeitpunkt – Dezember Datenschnitt	209
Tabelle 4-54: Ergebnisse zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN (Responderanalyse)	211
Tabelle 4-55: Operationalisierung der PSA-Ansprechrates.....	220
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSA-Ansprechrates in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	221
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die PSA-Ansprechrates mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN – primäre Analyse.....	222
Tabelle 4-58: Operationalisierung der Zeit bis zur PSA-Progression.....	224
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur PSA-Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Zeit bis zur PSA-Progression mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN – primäre Analyse.....	226
Tabelle 4-61: Operationalisierung des PFS2.....	228
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum zweiten Progressionsfreien Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
Tabelle 4-63: Ergebnisse für das PFS2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt.....	231
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-P	235
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-66: Ergebnisse zum Berücksichtigungsanteil des FACT-P nach Erhebungszeitpunkt – primäre Analyse	238

Tabelle 4-67: Ergebnisse zum Berücksichtigungsanteil des FACT-P nach Erhebungszeitpunkt – zweite Interimsanalyse	240
Tabelle 4-68: Ergebnisse zum Berücksichtigungsanteil des FACT-P nach Erhebungszeitpunkt – Dezember Datenschnitt	242
Tabelle 4-69: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P aus SPARTAN (Responderanalyse)- primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt.....	244
Tabelle 4-70: Operationalisierung der Verträglichkeit	281
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	284
Tabelle 4-72: Mediane Behandlungsdauer in Monaten je Datenschnitt in der Studie SPARTAN.....	285
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Hauptkategorien zur Verträglichkeit aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt.....	287
Tabelle 4-74: Ergebnisse zu Jegliche UE auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten pro Studienarm aus SPARTAN – primäre Analyse	292
Tabelle 4-75: Ergebnisse zu Jegliche UE auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten pro Studienarm aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	332
Tabelle 4-76: Ergebnisse zu Jegliche UE auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten pro Studienarm aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	376
Tabelle 4-77: Ergebnisse zu Schwerwiegende UE auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten pro Studienarm aus SPARTAN – primäre Analyse	415
Tabelle 4-78: Ergebnisse zu Schwerwiegende UE auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten pro Studienarm aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	422
Tabelle 4-79: Ergebnisse zu Schwerwiegende UE auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten pro Studienarm aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	430
Tabelle 4-80: Ergebnisse zu Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten pro Studienarm aus SPARTAN – primäre Analyse	438
Tabelle 4-81: Ergebnisse zu Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten pro Studienarm aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	448
Tabelle 4-82: Ergebnisse zu Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten pro Studienarm aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	458
Tabelle 4-83: Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen auf SOC und PT-Ebene aus SPARTAN – primäre Analyse.....	466

Tabelle 4-84: Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen auf SOC und PT-Ebene aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	482
Tabelle 4-85: Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen auf SOC und PT-Ebene aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	500
Tabelle 4-86: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien aus SPARTAN; Hautausschlag – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt.....	515
Tabelle 4-87: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Hautausschlag auf SOC und PT-Ebene (Jegliche UE) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt	518
Tabelle 4-88: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Hautausschlag auf SOC und PT-Ebene (Schwerwiegende UE) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt.....	528
Tabelle 4-89: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Hautausschlag auf SOC und PT-Ebene (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt.....	538
Tabelle 4-90: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Hautausschlag auf SOC und PT-Ebene (UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt.....	548
Tabelle 4-91: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien aus SPARTAN; Stürze – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt.....	558
Tabelle 4-92: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien aus SPARTAN; Frakturen – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt.....	561
Tabelle 4-93: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Frakturen auf SOC und PT-Ebene (Jegliche UE) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt	564
Tabelle 4-94: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Frakturen auf SOC und PT-Ebene (Schwerwiegende UE) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt	576
Tabelle 4-95: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Frakturen auf SOC und PT-Ebene (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt.....	588
Tabelle 4-96: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Frakturen auf SOC und PT-Ebene (UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt.....	600
Tabelle 4-97: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien aus SPARTAN; Krampfanfälle – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt.....	612
Tabelle 4-98: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien aus SPARTAN; Hypothyreose – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt.....	615

Tabelle 4-99: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Hypothyreose auf SOC und PT-Ebene (Jegliche UE) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt	618
Tabelle 4-100: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Hypothyreose auf SOC und PT-Ebene (Schwerwiegende UE) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt	622
Tabelle 4-101: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Hypothyreose auf SOC und PT-Ebene (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt	626
Tabelle 4-102: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Hypothyreose auf SOC und PT-Ebene (UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt	630
Tabelle 4-103: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	679
Tabelle 4-104: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	680
Tabelle 4-105: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Mortalität und den Endpunkt OS aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	683
Tabelle 4-106: Detaillierte Subgruppenauswertung für OS mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	684
Tabelle 4-107: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und die Endpunkte Zeit bis zur symptomatischen Progression, Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen und EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verbesserung: MID 7 Punkte und MID 10 Punkte) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	688
Tabelle 4-108: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und die Endpunkte EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung: MID 7 Punkte und MID 10 Punkte) und PFS2 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	690
Tabelle 4-109: Detaillierte Subgruppenauswertung für Zeit bis zur symptomatischen Progression mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	691
Tabelle 4-110: Detaillierte Subgruppenauswertung für Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	692
Tabelle 4-111: Detaillierte Subgruppenauswertung für EQ-5D VAS mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	693
Tabelle 4-112: Detaillierte Subgruppenauswertung für PFS2 mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	695
Tabelle 4-113: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Endpunkt FACT-P mit den Subskalen PWB, SFWB, EWB, FWB und PCS (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 3 Punkte) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	712

Tabelle 4-114: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Endpunkt FACT-P mit den Subskalen PRS (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 2 Punkte und MID 3 Punkte), TOI (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 5 Punkte, MID 6 Punkte, MID 9 Punkte) und FACT-P Total (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 10 Punkte) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	714
Tabelle 4-115: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Endpunkt FACT-P mit der Subskala FACT-G (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 5 Punkte, MID 7 Punkte, MID 9 Punkte) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	716
Tabelle 4-116: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: PWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3 mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	718
Tabelle 4-117: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: EWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3 mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	719
Tabelle 4-118: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: SFWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3 mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	720
Tabelle 4-119: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: EWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3 mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	721
Tabelle 4-120: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verbesserung MID 2 mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	722
Tabelle 4-121: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 2 mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	723
Tabelle 4-122: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3 mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	724
Tabelle 4-123: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 5 mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	725
Tabelle 4-124: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 6 mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	726
Tabelle 4-125: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: Total Score – Zeit bis zur Verschlechterung MID 10 mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	727
Tabelle 4-126: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung MID 9 mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	728

Tabelle 4-127: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Hauptkategorien der Verträglichkeit aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	757
Tabelle 4-128: Detaillierte Subgruppenauswertung für die Hauptkategorie Jegliche UE mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt.....	758
Tabelle 4-129: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten SOC der Hauptkategorie Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	762
Tabelle 4-130: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten SOC der Hauptkategorie Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	764
Tabelle 4-131: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt.....	765
Tabelle 4-132: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten PT der Hauptkategorie Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	773
Tabelle 4-133: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten PT der Hauptkategorie Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	775
Tabelle 4-134: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten PT der Hauptkategorie Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	777
Tabelle 4-135: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten PT der Hauptkategorie Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	779
Tabelle 4-136: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten PT der Hauptkategorie Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	781
Tabelle 4-137: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: PT Obstipation mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt....	782
Tabelle 4-138: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: PT Ermüdung mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt....	783
Tabelle 4-139: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: PT Fieber mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt.....	784
Tabelle 4-140: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: PT Arthralgie mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt....	785
Tabelle 4-141: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: PT Rückenschmerzen mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt.....	786
Tabelle 4-142: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: PT Harnwegsinfektion mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt.....	787

Tabelle 4-143: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: PT Hypercholesterinämie mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	788
Tabelle 4-144: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: PT Harndrang mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt....	789
Tabelle 4-145: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: PT Sturz mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	790
Tabelle 4-146: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten SOC der Hauptkategorie Schwerwiegende UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	813
Tabelle 4-147: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten PT der Hauptkategorie Schwerwiegende UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	816
Tabelle 4-148: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten SOC der Hauptkategorie Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	818
Tabelle 4-149: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten PT der Hauptkategorie Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	820
Tabelle 4-150: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die UE von speziellem Interesse der Hauptkategorie Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	822
Tabelle 4-151: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die UE von speziellem Interesse der Hauptkategorie Schwerwiegende UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	823
Tabelle 4-152: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die UE von speziellem Interesse der Hauptkategorie Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	825
Tabelle 4-153: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die UE von speziellem Interesse der Hauptkategorie UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	827
Tabelle 4-154: Detaillierte Subgruppenauswertung für UE von speziellem Interesse Sturz: Jegliche UE mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt	828
Tabelle 4-155: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen.....	834
Tabelle 4-156: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	836
Tabelle 4-157: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	836
Tabelle 4-158: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	837

Tabelle 4-159: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	837
Tabelle 4-160: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	838
Tabelle 4-161: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	840
Tabelle 4-162: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	840
Tabelle 4-163: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	841
Tabelle 4-164: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	841
Tabelle 4-165: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	843
Tabelle 4-166: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	843
Tabelle 4-167: Übersicht der Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf der Studie SPARTAN	851
Tabelle 4-168: Übersicht der Ergebnisse Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN basierend auf der Studie SPARTAN.....	855
Tabelle 4-169: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie SPARTAN	878
Tabelle 4-170: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie SPARTAN	879
Tabelle 4-171: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	880
Tabelle 4-172: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	905
Tabelle 4-173: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	905
Tabelle 4-174 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPARTAN	929
Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPARTAN (ARN-509-003)	947

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve des OS aus SPARTAN – primäre Analyse	156
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve des OS aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	158
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve des OS aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	160
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve des MFS (US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN – primäre Analyse	167
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve des MFS (Ex-US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN – primäre Analyse	168
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve der TTM (US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN – primäre Analyse	176
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve der TTM (Ex-US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN – primäre Analyse	177
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve des rPFS (US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN – primäre Analyse	183
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve des rPFS (Ex-US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN – primäre Analyse	184
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur symptomatischen Progression aus SPARTAN – primäre Analyse	192
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur symptomatischen Progression aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	193
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur symptomatischen Progression aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	194
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus SPARTAN – primäre Analyse	199
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	200
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	201
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 7 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – primäre Analyse	215
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 7 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – primäre Analyse	215
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 10 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – primäre Analyse	215
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 10 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – primäre Analyse	215

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 7 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	217
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 7 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	217
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 10 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	217
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 10 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	217
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 7 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	219
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 7 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	219
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 10 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	219
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 10 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	219
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur PSA-Ansprechrage aus SPARTAN – primäre Analyse	223
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur PSA-Progression aus SPARTAN – primäre Analyse	227
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve des PFS2 aus SPARTAN – primäre Analyse	232
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve des PFS2 aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	233
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve des PFS2 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	234
Abbildung 4-34: FACT-P (PWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse ...	258
Abbildung 4-35: FACT-P (PWB; MID3): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse	258
Abbildung 4-36: FACT-P (SFWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse .	258
Abbildung 4-37: FACT-P (SFWB; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse.....	258
Abbildung 4-38: FACT-P (EWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse ...	259
Abbildung 4-39: FACT-P (EWB; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse.....	259
Abbildung 4-40: FACT-P (FWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse ...	259
Abbildung 4-41: FACT-P (FWB; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse.....	259
Abbildung 4-42: FACT-P (PCS; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse	260
Abbildung 4-43: FACT-P (PCS; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse.....	260
Abbildung 4-44: FACT-P (PRS; MID 2): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse	260
Abbildung 4-45: FACT-P (PRS; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse	260

Abbildung 4-46: FACT-P (PRS; MID 2): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse.....	261
Abbildung 4-47: FACT-P (PRS; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse.....	261
Abbildung 4-48: FACT-P (TOI; MID 5): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse	261
Abbildung 4-49: FACT-P (TOI; MID 6): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse	261
Abbildung 4-50: FACT-P (TOI; MID 9): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse	262
Abbildung 4-51: FACT-P (TOI; MID 5): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse.....	262
Abbildung 4-52: FACT-P (TOI; MID 6): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse.....	262
Abbildung 4-53: FACT-P (TOI; MID 9): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse.....	262
Abbildung 4-54: FACT-P (total; MID 10): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse...	263
Abbildung 4-55: FACT-P (total; MID 10): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse.....	263
Abbildung 4-56: FACT-P (FACT-G; MID 5): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse.....	263
Abbildung 4-57: FACT-P (FACT-G; MID 7): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse.....	263
Abbildung 4-58: FACT-P (FACT-G; MID 9): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse.....	264
Abbildung 4-59: FACT-P (FACT-G; MID 5): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse.....	264
Abbildung 4-60: FACT-P (FACT-G; MID 7): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse.....	264
Abbildung 4-61: FACT-P (FACT-G; MID 9): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse.....	264
Abbildung 4-62: FACT-P (PWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse.....	266
Abbildung 4-63: FACT-P (PWB; MID3): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse.....	266
Abbildung 4-64: FACT-P (SFWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse.....	266
Abbildung 4-65: FACT-P (SFWB; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse.....	266
Abbildung 4-66: FACT-P (EWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse.....	267
Abbildung 4-67: FACT-P (EWB; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse.....	267

Abbildung 4-68: FACT-P (FWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse.....	267
Abbildung 4-69: FACT-P (FWB; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse.....	267
Abbildung 4-70: FACT-P (PCS; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse.....	268
Abbildung 4-71: FACT-P (PCS; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse.....	268
Abbildung 4-72: FACT-P (PRS; MID 2): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse.....	268
Abbildung 4-73: FACT-P (PRS; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse.....	268
Abbildung 4-74: FACT-P (PRS; MID 2): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse.....	269
Abbildung 4-75: FACT-P (PRS; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse.....	269
Abbildung 4-76: FACT-P (TOI; MID 5): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse.....	269
Abbildung 4-77: FACT-P (TOI; MID 6): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse.....	269
Abbildung 4-78: FACT-P (TOI; MID 9): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse.....	270
Abbildung 4-79: FACT-P (TOI; MID 5): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse.....	270
Abbildung 4-80: FACT-P (TOI; MID 6): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse.....	270
Abbildung 81: FACT-P (TOI; MID 9): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse.....	270
Abbildung 4-82: FACT-P (total; MID 10): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse.....	271
Abbildung 4-83: FACT-P (total; MID 10): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse.....	271
Abbildung 4-84: FACT-P (FACT-G; MID 5): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse.....	271
Abbildung 4-85: FACT-P (FACT-G; MID 7): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse.....	271
Abbildung 4-86: FACT-P (FACT-G; MID 9): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse.....	272
Abbildung 4-87: FACT-P (FACT-G; MID 5): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse.....	272

Abbildung 4-88: FACT-P (FACT-G; MID 7): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse.....	272
Abbildung 4-89: FACT-P (FACT-G; MID 9): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse.....	272
Abbildung 4-90: FACT-P (PWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt.....	274
Abbildung 4-91: FACT-P (PWB; MID3): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt.....	274
Abbildung 4-92: FACT-P (SFWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt.....	274
Abbildung 4-93: FACT-P (SFWB; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt.....	274
Abbildung 4-94: FACT-P (EWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt.....	275
Abbildung 4-95: FACT-P (EWB; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt.....	275
Abbildung 4-96: FACT-P (FWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt.....	275
Abbildung 4-97: FACT-P (FWB; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt.....	275
Abbildung 4-98: FACT-P (PCS; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt.....	276
Abbildung 4-99: FACT-P (PCS; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt.....	276
Abbildung 4-100: FACT-P (PRS; MID 2): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt.....	276
Abbildung 4-101: FACT-P (PRS; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt.....	276
Abbildung 4-102: FACT-P (PRS; MID 2): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt.....	277
Abbildung 4-103: FACT-P (PRS; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt.....	277
Abbildung 4-104: FACT-P (TOI; MID 5): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt.....	277
Abbildung 4-105: FACT-P (TOI; MID 6): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt.....	277
Abbildung 4-106: FACT-P (TOI; MID 9): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt.....	278
Abbildung 4-107: FACT-P (TOI; MID 5): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt.....	278

Abbildung 4-108: FACT-P (TOI; MID 6): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt.....	278
Abbildung 4-109: FACT-P (TOI; MID 9): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt.....	278
Abbildung 4-110: FACT-P (total; MID 10): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt.....	279
Abbildung 4-111: FACT-P (total; MID 10): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt.....	279
Abbildung 4-112: FACT-P (FACT-G; MID 5): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt.....	279
Abbildung 4-113: FACT-P (FACT-G; MID 7): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt.....	279
Abbildung 4-114: FACT-P (FACT-G; MID 9): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt.....	280
Abbildung 4-115: FACT-P (FACT-G; MID 5): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt.....	280
Abbildung 4-116: FACT-P (FACT-G; MID 7): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt.....	280
Abbildung 4-117: FACT-P (FACT-G; MID 9): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt.....	280
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve der Jeglichen UE aus SPARTAN – primäre Analyse.....	290
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Obstipation aus SPARTAN – primäre Analyse.....	314
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Schmerzen Oberbauch aus SPARTAN – primäre Analyse	314
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ermüdung aus SPARTAN – primäre Analyse.....	315
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Fieber aus SPARTAN – primäre Analyse	315
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Arthralgie aus SPARTAN – primäre Analyse.....	316
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Rückenschmerzen aus SPARTAN – primäre Analyse	316
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Flankenschmerz aus SPARTAN – primäre Analyse.....	317
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Harnwegsinfektion aus SPARTAN – primäre Analyse	317
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Gefäßerkrankungen aus SPARTAN – primäre Analyse	318

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hitzewallung aus SPARTAN – primäre Analyse.....	318
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus SPARTAN – primäre Analyse	319
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ausschlag aus SPARTAN – primäre Analyse.....	319
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Pruritus aus SPARTAN – primäre Analyse	320
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ausschlag makulo-papulös aus SPARTAN – primäre Analyse	320
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Alopezie aus SPARTAN – primäre Analyse	321
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ausschlag generalisiert aus SPARTAN – primäre Analyse	321
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems aus SPARTAN – primäre Analyse	322
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Geschmacksstörung aus SPARTAN – primäre Analyse.....	322
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus SPARTAN – primäre Analyse	323
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hypercholesterinämie aus SPARTAN – primäre Analyse	323
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hypertriglyzeridämie aus SPARTAN – primäre Analyse	324
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – primäre Analyse.....	324
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hämaturie aus SPARTAN – primäre Analyse.....	325
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Pollakisurie aus SPARTAN – primäre Analyse.....	325
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Nykturie aus SPARTAN – primäre Analyse	326
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Harnretention aus SPARTAN – primäre Analyse.....	326
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hydronephrose aus SPARTAN – primäre Analyse	327
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus SPARTAN – primäre Analyse.....	327
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Untersuchungen aus SPARTAN – primäre Analyse.....	328

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Gewicht erniedrigt aus SPARTAN – primäre Analyse	328
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Thyreotropin im Blut erhöht aus SPARTAN – primäre Analyse	329
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Kreatinin im Blut erhöht aus SPARTAN – primäre Analyse.....	329
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Endokrine Erkrankungen aus SPARTAN – primäre Analyse	330
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hypothyreose aus SPARTAN – primäre Analyse	330
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve der Jeglichen UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	331
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Obstipation aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	357
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Schmerzen Oberbauch aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	357
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	358
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ermüdung aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	358
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Fieber aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	359
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Arthralgie aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	359
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Rückenschmerzen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	360
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Harnwegsinfektion aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	360
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Gefäßerkrankungen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	361
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hitzewallung aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	361
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	362
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ausschlag aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	362
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Pruritus aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	363

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ausschlag makulo-papulös aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	363
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Alopezie aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	364
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ausschlag generalisiert aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	364
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	365
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Geschmacksstörung aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	365
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	366
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hypercholesterinämie aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	366
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hypertriglyzeridämie aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	367
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	367
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hämaturie aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	368
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Pollakisurie aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	368
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Nykturie aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	369
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Harnretention aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	369
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hydronephrose aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	370
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Harndrang aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	370
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	371
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche PT – Sturz aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	371
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Untersuchungen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	372
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Gewicht erniedrigt aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	372
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Thyreotropin im Blut erhöht aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	373

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Kreatinin im Blut erhöht aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	373
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Endokrine Erkrankungen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	374
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hypothyreose aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	374
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve der Jeglichen UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	375
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Obstipation aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	396
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Schmerzen Oberbauch aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	396
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	397
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ermüdung aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	397
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Fieber aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	398
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Arthralgie aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	398
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Rückenschmerzen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	399
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Harnwegsinfektion aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	399
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Gefäßerkrankungen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	400
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hitzewallung aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	400
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	401
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ausschlag aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	401
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Pruritus aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	402
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ausschlag makulo-papulös aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	402
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Alopezie aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	403

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ausschlag generalisiert aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	403
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	404
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Geschmacksstörung aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	404
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	405
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hypercholesterinämie aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	405
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hypertriglyzeridämie aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	406
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	406
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hämaturie aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	407
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Pollakisurie aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	407
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Nykturie aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	408
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Harnretention aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	408
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hydronephrose aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	409
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Harndrang aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	409
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	410
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche PT – Sturz aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	410
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Untersuchungen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	411
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Gewicht erniedrigt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	411
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Thyreotropin im Blut erhöht aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	412
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Kreatinin im Blut erhöht aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	412
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Endokrine Erkrankungen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	413

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hypothyreose aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	413
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurve der Schwerwiegenden UE aus SPARTAN – primäre Analyse	414
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus SPARTAN – primäre Analyse	419
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – primäre Analyse.....	419
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – PT Harnretention aus SPARTAN – primäre Analyse.....	420
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurve der Schwerwiegenden UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	421
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	427
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	427
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – PT Harnretention aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	428
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	428
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurve der Schwerwiegenden UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	429
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	434
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	434
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – PT Harnretention aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	435
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	435
Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurve der Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus SPARTAN – primäre Analyse	436
Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus SPARTAN – primäre Analyse.....	444
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – primäre Analyse ...	444
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Hydronephrose aus SPARTAN – primäre Analyse.....	445

Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus SPARTAN – primäre Analyse	445
Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus SPARTAN – primäre Analyse	446
Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurve der Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	447
Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	455
Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Hydronephrose aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	455
Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Harnretention aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	456
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	456
Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurve der Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	457
Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	463
Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Hydronephrose aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	463
Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Harnretention aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	464
Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	464
Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – primäre Analyse	465
Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – primäre Analyse	480
Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	481
Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	498
Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	499

Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	513
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Jegliche UE aus SPARTAN – primäre Analyse	637
Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – primäre Analyse	637
Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – primäre Analyse.....	638
Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – primäre Analyse	638
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Jegliche UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	639
Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	639
Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse..	640
Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	640
Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	641
Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	641
Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.	642
Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	642
Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: Jegliche UE aus SPARTAN – primäre Analyse	646
Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – primäre Analyse.....	646
Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – primäre Analyse	647
Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – primäre Analyse	647
Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: Jegliche UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	648

Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	648
Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	649
Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	649
Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	650
Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	650
Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	651
Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	651
Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: Jegliche UE aus SPARTAN – primäre Analyse.....	655
Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – primäre Analyse	655
Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – primäre Analyse	656
Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – primäre Analyse	656
Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: Jegliche UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	657
Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	657
Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	658
Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	658
Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	659
Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	659
Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	660

Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	660
Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Jegliche UE aus SPARTAN – primäre Analyse.....	663
Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – primäre Analyse.....	664
Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – primäre Analyse	664
Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – primäre Analyse	665
Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Jegliche UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	665
Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	666
Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	666
Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	667
Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	667
Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	668
Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	668
Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	669
Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Jegliche UE aus SPARTAN – primäre Analyse.....	672
Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – primäre Analyse.....	672
Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – primäre Analyse	673
Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – primäre Analyse	673
Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Jegliche UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse.....	674

Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	674
Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	675
Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse	675
Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	676
Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	676
Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	677
Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	677
Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS: Subgruppe Alter, Kategorie <65 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	685
Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS: Subgruppe Alter, Kategorie $65 - <75$ aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	686
Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS: Subgruppe Alter, Kategorie ≥ 75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	686
Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression: Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	697
Abbildung 4-327: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression: Subgruppe Region, Kategorie Europa aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	697
Abbildung 4-328: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression: Subgruppe Region, Kategorie Rest der Welt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	698
Abbildung 4-329: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie ≤ 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	698
Abbildung 4-330: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie > 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	699
Abbildung 4-331: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie: Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	701

Abbildung 4-332: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie: Subgruppe Region, Kategorie Europa aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	701
Abbildung 4-333: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie: Subgruppe Region, Kategorie Rest der Welt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	702
Abbildung 4-334: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie: Subgruppe ECOG Status zur Baseline, Kategorie 0 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	702
Abbildung 4-335: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie: Subgruppe ECOG Status zur Baseline, Kategorie 1 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	703
Abbildung 4-336: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 7: Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	705
Abbildung 4-337: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 7: Subgruppe Region, Kategorie Europa aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	705
Abbildung 4-338: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 7: Subgruppe Region, Kategorie Rest der Welt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	706
Abbildung 4-339: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 10: Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	706
Abbildung 4-340: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 10: Subgruppe Region, Kategorie Europa aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	707
Abbildung 4-341: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 10: Subgruppe Region, Kategorie Rest der Welt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	707
Abbildung 4-342: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 10: Subgruppe Knochenerhaltende Substanzen, Kategorie Ja aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	708
Abbildung 4-343: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 10: Subgruppe Knochenerhaltende Substanzen, Kategorie Nein aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	708
Abbildung 4-344: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2: Subgruppe Alter, Kategorie <65 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	709
Abbildung 4-345: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2: Subgruppe Alter, Kategorie 65 - <75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	710
Abbildung 4-346: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2: Subgruppe Alter, Kategorie \geq 75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	710

Abbildung 4-347: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3: Subgruppe Alter, Kategorie <65 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	730
Abbildung 4-348: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3: Subgruppe Alter, Kategorie 65 - <75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	730
Abbildung 4-349: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3: Subgruppe Alter, Kategorie ≥ 75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	731
Abbildung 4-350: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie ≤ 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	731
Abbildung 4-351: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie > 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	732
Abbildung 4-352: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: EWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie ≤ 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	733
Abbildung 4-353: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: EWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie > 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	733
Abbildung 4-354: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: SFWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3: Subgruppe Alter, Kategorie <65 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	735
Abbildung 4-355: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: SFWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3: Subgruppe Alter, Kategorie 65 - <75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	735
Abbildung 4-356: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: SFWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3: Subgruppe Alter, Kategorie ≥ 75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	736
Abbildung 4-357: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: SFWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3: Subgruppe lokoregionäre Erkrankung, Kategorie N0 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	736
Abbildung 4-358: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: SFWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3: Subgruppe lokoregionäre Erkrankung, Kategorie N1 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	737
Abbildung 4-359: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: EWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie ≤ 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	738
Abbildung 4-360: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: EWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie > 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	738

Abbildung 4-361: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verbesserung MID 2: Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	740
Abbildung 4-362: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verbesserung MID 2: Subgruppe Region, Kategorie Europa aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	740
Abbildung 4-363: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verbesserung MID 2: Subgruppe Region, Kategorie Rest der Welt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	741
Abbildung 4-364: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 2: Subgruppe vorherige Hormontherapie, Kategorie 1 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	743
Abbildung 4-365: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 2: Subgruppe vorherige Hormontherapie, Kategorie ≥ 2 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	744
Abbildung 4-366: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3: Subgruppe vorherige Hormontherapie, Kategorie 1 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	745
Abbildung 4-367: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3: Subgruppe vorherige Hormontherapie, Kategorie ≥ 2 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	745
Abbildung 4-368: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 5: Subgruppe Abstammung, Kategorie Weiß aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	746
Abbildung 4-369: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 5: Subgruppe Abstammung, Kategorie Schwarz aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	747
Abbildung 4-370: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 5: Subgruppe Abstammung, Kategorie asiatische Herkunft aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	747
Abbildung 4-371: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 5: Subgruppe Abstammung, Kategorie andere Herkunft aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	748
Abbildung 4-372: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 6: Subgruppe Abstammung, Kategorie Weiß aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	749
Abbildung 4-373: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 6: Subgruppe Abstammung, Kategorie Schwarz aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	749
Abbildung 4-374: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 6: Subgruppe Abstammung, Kategorie asiatische Herkunft aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	750

Abbildung 4-375: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 6: Subgruppe Abstammung, Kategorie andere Herkunft aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	750
Abbildung 4-376: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: Total Score – Zeit bis zur Verschlechterung MID 10: Subgruppe Abstammung, Kategorie Weiß aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	752
Abbildung 4-377: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: Total Score – Zeit bis zur Verschlechterung MID 10: Subgruppe Abstammung, Kategorie Schwarz aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	752
Abbildung 4-378: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: Total Score – Zeit bis zur Verschlechterung MID 10: Subgruppe Abstammung, Kategorie asiatische Herkunft aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	753
Abbildung 4-379: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: Total Score – Zeit bis zur Verschlechterung MID 10: Subgruppe Abstammung, Kategorie andere Herkunft aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	753
Abbildung 4-380: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung MID 9: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie ≤ 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	755
Abbildung 4-381: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung MID 9: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie > 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	756
Abbildung 4-382: Kaplan-Meier-Kurve für die Hauptkategorie der Verträglichkeit: Jegliche UE: Subgruppe Alter, Kategorie <65 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt....	759
Abbildung 4-383: Kaplan-Meier-Kurve für die Hauptkategorie der Verträglichkeit: Jegliche UE: Subgruppe Alter, Kategorie 65 - <75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	760
Abbildung 4-384: Kaplan-Meier-Kurve für die Hauptkategorie der Verträglichkeit: Jegliche UE: Subgruppe Alter, Kategorie ≥ 75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt...	760
Abbildung 4-385: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	769
Abbildung 4-386: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Subgruppe Region, Kategorie Europa aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	769
Abbildung 4-387: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Subgruppe Region, Kategorie Rest der Welt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	770
Abbildung 4-388: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Subgruppe vorherige Hormontherapie, Kategorie 1 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	770
Abbildung 4-389: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Subgruppe vorherige Hormontherapie, Kategorie ≥ 2 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	771

Abbildung 4-390: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie ≤ 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	771
Abbildung 4-391: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie > 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	772
Abbildung 4-392: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Obstipation: Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	791
Abbildung 4-393: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Obstipation: Subgruppe Region, Kategorie Europa aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	792
Abbildung 4-394: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Obstipation: Subgruppe Region, Kategorie Rest der Welt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	792
Abbildung 4-395: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Ermüdung: Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	794
Abbildung 4-396: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Ermüdung: Subgruppe Region, Kategorie Europa aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	794
Abbildung 4-397: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Ermüdung: Subgruppe Region, Kategorie Rest der Welt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	795
Abbildung 4-398: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Ermüdung: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie ≤ 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	795
Abbildung 4-399: Kaplan-Meier-Kurve für PT Ermüdung: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie > 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	796
Abbildung 4-400: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Fieber: Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	797
Abbildung 4-401: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Fieber: Subgruppe Region, Kategorie Europa aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	797
Abbildung 4-402: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Fieber: Subgruppe Region, Kategorie Rest der Welt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	798
Abbildung 4-403: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Arthralgie: Subgruppe ECOG Status zur Baseline, Kategorie 0 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	799
Abbildung 4-404: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Arthralgie: Subgruppe ECOG Status zur Baseline, Kategorie 1 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	799
Abbildung 4-405: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Rückenschmerz: Subgruppe lokoregionäre Erkrankung, Kategorie N0 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	801
Abbildung 4-406: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Rückenschmerz: Subgruppe lokoregionäre Erkrankung, Kategorie N1 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	801
Abbildung 4-407: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Harnwegsinfektion: Subgruppe Alter, Kategorie <65 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	803
Abbildung 4-408: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Harnwegsinfektion: Subgruppe Alter, Kategorie $65 - <75$ aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	803

Abbildung 4-409: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Harnwegsinfektion: Subgruppe Alter, Kategorie ≥ 75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	804
Abbildung 4-410: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Harnwegsinfektion: Subgruppe vorherige Hormontherapie, Kategorie 1 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	804
Abbildung 4-411: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Harnwegsinfektion: Subgruppe vorherige Hormontherapie, Kategorie ≥ 2 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	805
Abbildung 4-412: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Hypercholesterinämie: Subgruppe Baseline ECOG Performance Status, Kategorie 0 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	807
Abbildung 4-413: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Hypercholesterinämie: Subgruppe Baseline ECOG Performance Status, Kategorie 1 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt.....	807
Abbildung 4-414: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Harndrang: Subgruppe Baseline PSA-Wert, Kategorie \leq Median aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	809
Abbildung 4-415: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Harndrang: Subgruppe Baseline PSA-Wert, Kategorie $>$ Median aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	810
Abbildung 4-416: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Sturz: Subgruppe PSA- Verdopplungszeit, Kategorie ≤ 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	811
Abbildung 4-417: Kaplan-Meier-Kurve für PT Sturz: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie > 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	811
Abbildung 4-418: Kaplan-Meier-Kurve für UE von speziellem Interesse Sturz: Jegliche UE, Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie ≤ 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	830
Abbildung 4-419: Kaplan-Meier-Kurve für UE von speziellem Interesse Sturz: Jegliche UE, Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie > 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt	830

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
AkdÄ	Deutsche Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BCR	Biochemisches Rezidiv
BICR	Blinded Independent Central Review
CCO	Clinical Cut-Off
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
cm	Zentimeter
CONSORT	Gemeinsame Standards für die Beschreibung von Studien (Consolidated Standards of Reporting Trials)
CRF	Case Report Form
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Technology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimension
EMA	European Medicines Agency
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
EU-CTR	EU Clinical Trials Registry
FACT-P/G	Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Prostata/Generell (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate/General)
FDA	Food and Drug Administration
FWB	Funktionales Wohlbefinden
g	Gramm

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HRM0CRPC	Hochrisiko nichtmetastasiertes kastrationsresistentes, Prostatakarzinom
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
INR	International Normalized Ratio
IPCW	Inverse Probability of Censoring Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
kg	Kilogramm
L	Liter
M0CRPC	Nichtmetastasierendes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MAB	Maximale Androgenblockade
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MFS	Metastasenfreies Überleben (Metastasis Free Survival)
MID	Minimale klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference)
mL	Milliliter
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
N/n	Anzahl
NA	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
NCI	National Cancer Institute
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)

PCWG2	Prostate Cancer Working Group 2
PFS2	Zweites progressionsfreies Überleben
PCS	Prostatakarzinom-spezifische Subskala (Prostate Cancer Subscale)
PRS	Schmerzbezogene Subskala (Pain Related Subscale)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSADT	Prostata-spezifisches Antigen Verdopplungszeit
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PRO	Patient Reported Outcomes
PWB	Physisches Wohlbefinden
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
rPFS	Radiographisches progressionsfreies Überleben
RPFSTM	Rank Preserving Structural Failure Time Models
SAE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event)
SAP	Statistischer Analyseplan
SEER	United States Surveillance, Epidemiology, and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardisierte MedDRA Abfrage (Standardised MedDRA Queries)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SRE	Skelettbezogene Ereignisse (Skeletal Related Events)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SFWB	Soziales/ familiäres Wohlbefinden
TOI	Trial Outcome Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTM	Zeit bis zur Metastasierung (Time to Metastasis)

U	Einheit (Unit)
UE	Unerwünschtes Ereignis
US	Vereinigte Staaten (US)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

4.1.1 Fragestellung

Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Apalutamid in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) gegenüber der vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei erwachsenen Männern mit Hochrisiko nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (HRM0CRPC) auf Basis von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) bewertet werden.

Die zVT wurde im Beratungsgespräch mit dem G-BA (1) wie folgt definiert:

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT

Der G-BA hat in seinem Beschluss zur Nutzenbewertung von Apalutamid (BAnz AT 27.08.2019 B5) eine erneute Nutzenbewertung mit einem Datenschnitt der Studie SPARTAN zum 1. Dezember 2019 gefordert. Die vorliegende Nutzenbewertung beinhaltet den vom G-BA geforderten Datenschnitt.

4.1.2 Datenquellen

Für die Informationsbeschaffung werden interne Datenbanken und Informationssysteme der Janssen-Cilag GmbH herangezogen. Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) werden systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt, die durch Suchen in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (WHO ICTRP) und auf dem Clinical Data Suchportal der *European Medicines Agency* (EMA) sowie im Arzneimittel-Informationssystem AMIS ergänzt werden. Zusätzlich wurde auf der Internetseite des G-BA gesucht.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sollen prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen werden, die Apalutamid und ADT im zu bewertenden Anwendungsgebiet untersuchen. Die Dosierung der Substanzkombination richtet sich nach der Fachinformation von Apalutamid. In Frage kommende Studien liefern Ergebnisse in den Endpunktkategorien Gesamtüberleben, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine Einschränkung der Studiendauer wird nicht vorgenommen. Die Studien können abgeschlossen oder noch laufend sein, es müssen jedoch Ergebnisse in Form von Vollpublikationen oder Berichten vorliegen, die eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen.

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

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie SPARTAN wird gemäß den in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet. Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan (SAP), der Studienbericht (CSR) sowie der Registereintrag zur Studie SPARTAN.

Methodische Qualität (Anhang 4-F)

- Auf Studienebene (Verzerrungspotenzial nach Einschätzung der Randomisierungssequenz, zeitlicher Parallelität der Patientengruppen, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte)
- Auf Endpunktebene (Verzerrungspotenzial je Endpunkt nach Einschätzung der Verblindung, Umsetzung des Intention to treat-(ITT)-Prinzips, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte)

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erscheint und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert worden wäre.

4.1.5 Informationssynthese und -analyse

In die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien werden anhand eines Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement beschrieben und in einem Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-E). Es erfolgt die Beschreibung von Studienziel, Methodik (Design, Charakteristika der Studienteilnehmer, Intervention(en), Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung der Behandlungsfolge, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (Allocation Concealment), Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung). Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studien werden berichtet. Die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

4.1.6 Schlussfolgerungen zur Aussagekraft der Nachweise sowie zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT im Vergleich zur zVT im zu bewertenden Anwendungsgebiet HRM0CRPC ergibt sich aus den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte, die in der Studie SPARTAN erhoben werden. Diese werden in die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie

Verträglichkeit unterteilt und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in den jeweiligen Kategorien bewertet. Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene sowie unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet.

Die Analysen der Endpunkte *MFS*, *TTM* und *rPFS* sind sowohl gemäß den Anforderungen der FDA (FDA – US regulatorische Leitlinien der Zensierung) als auch gemäß denen der EMA (EMA – Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) durchgeführt worden. Im Folgenden werden beide Analysen dargestellt.

Janssen-Cilag stellt in diesem Dossier Ergebnisse der Studie SPARTAN von insgesamt drei Datenschnitten dar:

1. Primärer Datenschnitt (19.05.2017) (2)
2. Zweite Interimsanalyse (01.02.2019) (3)
3. Dezember Datenschnitt (01.12.2019) (4)

Für alle drei Datenschnitte werden die folgenden Endpunkte dargestellt:

Nutzenkategorie Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Nutzenkategorie Morbidität

- Symptomatische Progression
- Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie
- EQ-5D (VAS)
- Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2)

Nutzenkategorie Lebensqualität

- FACT-P

Nutzenkategorie Verträglichkeit

- Jegliche UE
- Schwerwiegende UE

- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen
- UE von speziellem Interesse
- Weitere Betrachtungen von UE auf Ebene der SOC und PT

Für die übrigen in der Studie SPARTAN erhobenen Endpunkte, *metastasenfreies Überleben (MFS)*, *Zeit bis zur Metastasierung (TTM)*, *radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)* sowie für die Endpunkte *PSA-Ansprechrates* und *PSA-Progression* können ausschließlich Ergebnisse der primären Analyse dargestellt werden, da nach Entblindung der Studie SPARTAN keine weitere Erhebung dieser Endpunkte vorgesehen war und somit keine Datenpunkte aus späteren Datenschnitten zur Verfügung stehen.

Die Ergebnisse sowie die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens finden sich in den Tabelle 4-1 bis Tabelle 4-4.

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

Tabelle 4-1: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität basierend auf der Studie SPARTAN

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert ^a		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI] ^c
	Primäre Analyse	Zweite Interimsanalyse	Dezember Datenschnitt
Mortalität - Verlängerung des OS			
Zeit bis zum Tod	0,70 [0,47; 1,04], 0,0757	0,75 [0,59; 0,96], 0,0201	0,77 [0,63; 0,94]
Mortalität - Verlängerung des MFS ^b			
MFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,28 [0,23; 0,35], 0,0001	NA ^d	NA ^d
MFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,30 [0,24; 0,36], 0,0001	NA ^d	NA ^d
Morbidität – Verlängerung der TTM			
TTM (US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,27 [0,22; 0,34], 0,0001	NA ^d	NA ^d
TTM (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,28 [0,23; 0,34], 0,0001	NA ^d	NA ^d
Morbidität – Verlängerung des rPFS			
rPFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,29 [0,24; 0,36], 0,0001	NA ^d	NA ^d
rPFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,30 [0,25; 0,36], 0,0001	NA ^d	NA ^d
Morbidität – Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression			
Zeit bis zur symptomatischen Progression	0,45 [0,32; 0,63], 0,0001	0,56 [0,43; 0,73], 0,0001	0,58 [0,45; 0,75]
Morbidität – Verlängerung der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie			
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie	0,44 [0,29; 0,66], 0,0001	0,60 [0,45; 0,80], 0,0005	0,62 [0,48; 0,80]

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

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert ^a			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI] ^c
		Primäre Analyse	Zweite Interimsanalyse	Dezember Datenschnitt
Morbidität – EQ-5D (VAS)				
Zeit bis zur Verbesserung	MID			
	7	1,11 [0,92; 1,34], 0,2613	1,10 [0,92; 1,33], 0,3042	1,10 [0,92; 1,33]
	10	1,06 [0,87; 1,30], 0,5481	1,05 [0,86; 1,28], 0,6586	1,05 [0,86; 1,28]
Zeit bis zur Verschlechterung	MID			
	7	0,96 [0,81; 1,14], 0,6177	0,95 [0,80; 1,13], 0,5814	0,95 [0,80; 1,13]
	10	0,93 [0,78; 1,11], 0,4281	0,93 [0,78; 1,10], 0,3907	0,93 [0,78; 1,10]
Morbidität – PSA-Ansprechrage				
PSA-Ansprechrage		RR: 40,09 [20,99; 76,58], 0,0001 HR: 88,94 [45,85; 172,54], 0,0001	NA ^d	NA ^d
Morbidität – Zeit bis zur PSA-Progression				
Zeit bis zur PSA-Progression		0,06 [0,05; 0,08], 0,0001	NA ^d	NA ^d
Morbidität – Verlängerung des PFS2				
PFS2		0,48 [0,35; 0,65], 0,0001	0,55 [0,45; 0,68], 0,0001	0,57 [0,47; 0,68]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P				
Zeit bis zur Verbesserung				
	MID			
Physisches Wohlbefinden (PWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,14 [0,88; 1,47], 0,3146	1,09 [0,85; 1,40], 0,4821	1,09 [0,85; 1,40]
Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,08 [0,90; 1,29], 0,4274	1,05 [0,88; 1,26], 0,5672	1,05 [0,88; 1,26]
Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,03 [0,87; 1,23], 0,7011	1,02 [0,86; 1,22], 0,7869	1,02 [0,86; 1,22]

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

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert ^a			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI] ^c
		Primäre Analyse	Zweite Interimsanalyse	Dezember Datenschnitt
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,04 [0,86; 1,26], 0,6592	1,05 [0,87; 1,26], 0,6428	1,05 [0,87; 1,26]
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,07 [0,91; 1,25], 0,4334	1,04 [0,89; 1,22], 0,5967	1,04 [0,89; 1,22]
Schmerzspezifische Subskala (PRS) - Zeit bis zur Verbesserung	2	1,31 [1,08; 1,58], 0,0064	1,30 [1,07; 1,57], 0,0075	1,30 [1,07; 1,57]
	3	1,34 [1,07; 1,68], 0,0109	1,34 [1,08; 1,68], 0,0094	1,35 [1,08; 1,68]
Trial Outcome Index (TOI) – Zeit bis zur Verbesserung	5	0,99 [0,84; 1,17], 0,9031	0,98 [0,83; 1,15], 0,7749	0,98 [0,83; 1,15]
	6	1,03 [0,87; 1,24], 0,7087	1,02 [0,85; 1,22], 0,8297	1,02 [0,85; 1,22]
	9	1,13 [0,91; 1,41], 0,2592	1,13 [0,91; 1,40], 0,2786	1,13 [0,91; 1,40]
FACT-P total – Zeit bis zur Verbesserung	10	1,02 [0,84; 1,22], 0,8748	1,01 [0,84; 1,22], 0,8908	1,01 [0,84; 1,22]
FACT-G – Zeit bis zur Verbesserung	5	0,95 [0,81; 1,12], 0,5675	0,96 [0,81; 1,13], 0,5992	0,96 [0,81; 1,13]
	7	1,00 [0,83; 1,20], 0,9955	1,00 [0,83; 1,20], 0,9928	1,00 [0,83; 1,20]
	9	1,06 [0,86; 1,31], 0,5610	1,07 [0,87; 1,32], 0,5239	1,07 [0,87; 1,32]
Zeit bis zur Verschlechterung				
Physisches Wohlbefinden (PWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	1,02 [0,87; 1,20], 0,7782	0,97 [0,83; 1,14], 0,7051	0,97 [0,83; 1,14]

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

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert ^a			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI] ^c
		Primäre Analyse	Zweite Interimsanalyse	Dezember Datenschnitt
Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	0,88 [0,75; 1,04], 0,1470	0,87 [0,73; 1,02], 0,0849	0,87 [0,73; 1,02]
Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	1,08 [0,90; 1,29], 0,3957	1,06 [0,89; 1,27], 0,5091	1,06 [0,89; 1,27]
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	1,17 [1,00; 1,37], 0,0533	1,15 [0,98; 1,35], 0,0776	1,15 [0,98; 1,35]
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	0,98 [0,84; 1,14], 0,7681	0,97 [0,84; 1,13], 0,7079	0,97 [0,84; 1,13]
Schmerzspezifische Subskala (PRS) - Zeit bis zur Verschlechterung	2	0,92 [0,79; 1,08], 0,3042	0,93 [0,80; 1,08], 0,3403	0,93 [0,80; 1,08]
	3	0,93 [0,78; 1,10], 0,3781	0,93 [0,79; 1,10], 0,3959	0,93 [0,79; 1,10]
Trial Outcome Index (TOI) – Zeit bis zur Verschlechterung	5	1,08 [0,93; 1,24], 0,3246	1,06 [0,92; 1,23], 0,3997	1,06 [0,92; 1,23]
	6	1,05 [0,90; 1,22], 0,5520	1,04 [0,90; 1,20], 0,6150	1,04 [0,90; 1,20]
	9	1,12 [0,95; 1,32], 0,1763	1,09 [0,93; 1,29], 0,2820	1,09 [0,93; 1,29]
FACT-P total – Zeit bis zur Verschlechterung	10	1,06 [0,90; 1,25], 0,4653	1,04 [0,89; 1,22], 0,6229	1,04 [0,89; 1,22]
FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung	5	1,00 [0,87; 1,16], 0,9612	1,00 [0,86; 1,15], 0,9512	1,00 [0,86; 1,15]
	7	1,00 [0,85; 1,17], 0,9629	0,97 [0,83; 1,14], 0,7438	0,97 [0,83; 1,14]
	9	1,07 [0,90; 1,27], 0,4519	1,06 [0,90; 1,26], 0,4833	1,06 [0,90; 1,25]

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

Tabelle 4-2: Ergebnisse der Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert ^a		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI] ^b
	Primäre Analyse	Zweite Interimsanalyse	Dezember Datenschnitt
Zeit bis zu Jegliche UE	1,13 [0,99; 1,28], 0,0603	1,14 [1,00; 1,29], 0,0456	1,14 [1,00; 1,29]
Schwerwiegende UE	0,80 [0,62; 1,03], 0,0813	0,84 [0,67; 1,07], 0,1565	0,84 [0,67; 1,07]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1,13 [0,92; 1,37], 0,2456	1,10 [0,91; 1,34], 0,3060	1,10 [0,91; 1,34]
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	1,33 [0,87; 2,04], 0,1932	1,40 [0,92; 2,13], 0,1127	1,40 [0,92; 2,12]
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, FACT-P/G=Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Prostata/Generell, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MFS=Mestastasenfreies Überleben a: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) b: Der in diesem Dossier dargestellte Dezember Datenschnitt, mit CCO am 1. Dezember 2019, ist Konsequenz der Beschlussfassung des G-BA vom 01. August 2019. Der vom G-BA angeforderte Datenschnitt ist nicht Teil des präspezifizierten formalen Testverfahrens. Für den Dezember Datenschnitt können deshalb keine p-Werte dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.1). Quelle: (2-4)</p>			

4.1.6.1 Schlussfolgerungen zur Aussagekraft der Nachweise

Die Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, doppelt verblindeten Phase III-Studie SPARTAN, der Zulassungsstudie im zu bewertenden Anwendungsgebiet. Die Studie hat die Evidenzstufe 1b. Die Studie SPARTAN demonstriert die Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid und ADT im direkten Vergleich zu der vom G-BA definierten zVT, dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT (1, 5). Zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden Ergebnisse aus insgesamt drei Datenschnitten zu Endpunkten der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen.

Auf Endpunktebene unterscheidet sich das Verzerrungspotential der Wirksamkeitsendpunkte zwischen den Datenschnitten durch den Einfluss der Entblindung sowie des anschließenden Crossovers zwischen der primären Analyse auf der einen und der zweiten Interimsanalyse sowie des Dezember Datenschnitts auf der anderen Seite für jene Endpunkte, für die Daten zu drei Datenschnitten vorliegen. Während das Verzerrungspotential der Endpunkte in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität sowie der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die primäre Analyse als niedrig zu bewerten ist, ergibt sich für die zweite Interimsanalyse sowie den Dezember Datenschnitt durch Entblindung und Crossover ein erhöhtes Verzerrungspotential. Insbesondere für die Ergebnisse der Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Zeit bis zur symptomatischen Progression* und *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* führt die Auswertung der Daten der zweiten Interimsanalyse und des Dezember Datenschnitts nach dem ITT-Prinzip zu einer Unterschätzung des Therapieeffektes im Interventionsarm und damit zu einer Verzerrung zuungunsten von Apalutamid, da das Crossover Patienten des Kontrollarms ermöglicht, von der lebensverlängernden sowie symptom- und progressverzögernden Wirkung Apalutamids zu profitieren.

Für die Analyse der Verträglichkeit ist zu berücksichtigen, dass Patienten des Placeboarms ab dem Zeitpunkt des Crossovers zensiert werden, wodurch für die Analyse der Verträglichkeit für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt keine Patienten mehr unter Risiko stehen, was zusätzlich das Verzerrungspotential beeinflusst.

Im ersten Nutzenbeschluss zu Apalutamid (Vorgangsnummer 2019-02-01-D-437) kam der G-BA zu der Bewertung, dass sich „bewertungsrelevante Unsicherheiten bezüglich der Aussagesicherheit“ einerseits auf Endpunktebene für die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* sowie andererseits aus der nicht abschließend beurteilbaren Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ergeben (6). Die Unsicherheit bezüglich der Aussagesicherheit zum Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* würden sich aus geringen Ereignisraten sowie Limitationen hinsichtlich der Operationalisierung ergeben, durch welche Symptomatik, die mit ausschließlich supportiven, symptomlindernden Maßnahmen behandelt wird, nicht systematisch erfasst ist. Die Zweifel an

der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext stehen im Zusammenhang mit den in der deutschen S3-Leitlinie definierten Kriterien für die Umstände zur Einleitung einer ADT (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1). In der Gesamtschau hat der G-BA die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen eingestuft. (6)

Für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* ergibt sich durch den Dezember Datenschnitt im Kontext der Ereignisraten eine im Vergleich zur primären Analyse deutlich reifere Datenlage: Mit insgesamt 149 (18,5 %) Ereignissen im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie 102 (25,4 %) Ereignissen im Kontrollarm Placebo und ADT erlitt, trotz erfolgtem Crossover, nun mehr als jeder vierte Patient des Placeboarms schwerwiegende erkrankungsbedingte Symptomatik bzw. schwere Komplikationen mit dem Bedarf einer Intervention (4). Die Ereignisraten sind dabei zusätzlich vor dem Hintergrund der in der Operationalisierung des Endpunkts vorgesehen inhärenten Relevanzschwelle einzuordnen, wodurch sichergestellt wurde, dass nur patientenrelevante Ereignisse mit einer besonderen Schwere und damit besonderer qualitativer Relevanz für die Patienten abgebildet werden. Ausgehend von den Ereignisraten des Dezember Datenschnitts ist von einer belastbaren Datenlage zu sprechen, die eine durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT erreichte signifikant verlängerte Freiheit sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen beweist, sodass sich keine Unsicherheiten bzgl. der Aussagesicherheit ergeben, die eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens begründen.

Im Kontext der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zeigt sich unter Berücksichtigung der zusammenfassenden Dokumentation und den dadurch einsehbaren schriftlichen Stellungnahmen zum ersten Nutzenbeschluss zu Apalutamid, dass die beschriebenen Zweifel im Zusammenhang mit den in der deutschen S3-Leitlinie definierten Kriterien für die Umstände zur Einleitung einer ADT stehen (7): Diese sieht die Indikation einer ADT nach biochemischen Rezidiv nach Ausschöpfung aller kurativ intendierten Optionen als Therapieoption bei nichtmetastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinompatienten nur im Falle einer PSA-Progression mit einer PSADT von weniger als 3 Monaten oder bei einer symptomatischen lokalen Progression (8). Diese Empfehlungen entsprechen dabei dem Evidenzlevel 4, was im Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN einer Expertenmeinung entspricht. Weiterhin empfiehlt die S3 Leitlinie – nach ausführlicher Aufklärung des Patienten – mit dem zweithöchsten Evidenzlevel von 1+ eine sofortige ADT für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom als Option, die eine kurative Therapie oder eine abwartende Haltung ablehnen (8).

Unter Berücksichtigung des auch in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegten Kontextes, lässt sich die mögliche Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der vorliegenden Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext entlang der folgenden zwei Aspekte erörtern:

1. entlang den im nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium eingesetzten Vortherapien (ADT sowie maximale Androgenblockade) sowie

2. entlang der Frage, inwieweit – angesichts der S3 Leitlinienempfehlung – eingeschlossene Patienten eine Vortherapie gemäß deutscher Versorgungsrealität im vorangegangenen Erkrankungsstadium erhalten haben.

Zum ersten Punkt ist zu nennen, dass das Ziel der noch laufenden Studie SPARTAN die Untersuchung von Apalutamid bei Hochrisiko-M0CRPC Patienten ist, unabhängig von den Gründen der Vortherapie im nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium. Dieses Vorgehen wurde auch im Anhörungsverfahren zu Apalutamid vom Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), Prof. Dr. Wörmann, ausdrücklich begrüßt, indem eine adäquate Definition der ADT als Vortherapie sowie eine „saubere“ Definition des Hochrisikokriteriums im M0CRPC Stadium hervorgehoben wird (7). Es ergeben sich hier keine Gründe, per Protokoll Ein- und Ausschlusskriterien zu definieren, die das Patientenkollektiv hinsichtlich der Vortherapie einschränken.

Zu den zugelassenen Therapieoptionen bei einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom zählt sowohl eine alleinige hormonablativ Therapie, als auch eine Therapie mit Antiandrogenen der ersten Generation in Kombination mit einer ADT als sogenannte maximale Androgenblockade (MAB). Beide Therapiekonzepte sind bei Patienten mit einem nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium grundsätzlich mögliche und zugelassene Optionen. Auch hierdurch ergeben sich keine Gründe für eine Einschränkung der in die Studie SPARTAN einzuschließenden Patientenpopulation.

Zum zweiten Punkt ist festzuhalten, dass der Studiensponsor weder Einfluss auf die Gründe der Einleitung einer ADT noch auf die Art der Kastration (chirurgischen vs. medikamentös) hatte. Somit lag die Entscheidung sowohl für den Start als auch die Art der Kastration im nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium jeweils im medizinischen Ermessen der behandelnden Ärzte im entsprechenden Versorgungskontext der jeweiligen Länder. Dies hat einerseits zur Folge, dass an dieser Stelle kein durch den Studiensponsor verursachter Selektionsbias vorliegen kann sowie dass andererseits die Entscheidung für den Start der ADT länderspezifisch im Kontext der jeweiligen Versorgungsrealität erfolgt ist. Diese in der Studie abgebildete Versorgungsrealität entspricht auch den internationalen Leitlinien (9, 10).

Weiterhin muss festgestellt werden, dass die deutsche S3-Leitlinie nach Aufklärung der Patienten mit dem zweithöchsten Evidenzlevel 1+ eine sofortige ADT für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom als Option empfiehlt, die eine kurative Therapie oder eine abwartende Haltung ablehnen (8). In der Studie SPARTAN haben rund 25 % der eingeschlossenen Patienten keine kurativ intendierte lokale Therapie wie eine OP oder Bestrahlung bekommen (11). Für diese Patienten ist im nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium daher eine sofortige ADT auch gemäß deutscher Leitlinie angezeigt. Auf diese Therapieoption wird vom Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), Prof. Dr. Wörmann, auch in der Anhörung zum Wirkstoff Enzalutamid im Kontext der deutschen Versorgungsrealität hingewiesen (12).

Entgegen den internationalen Leitlinien geht die in der deutschen S3-Leitlinie aufgeführte Therapieempfehlung bei einem PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression eines rezidivierten Prostatakarzinoms jedoch von einem restriktiveren Einsatz einer ADT aus. Hier besteht jedoch Grund zur Annahme, dass diese in der deutschen S3-Leitlinie aufgeführten Therapieempfehlungen für den Einsatz einer ADT – das Vorliegen einer PSADT von unter 3 Monaten bzw. eine symptomatische lokale Progression – nicht die in der deutschen Versorgungsrealität vorherrschende Praxis widerspiegeln, da andere zentrale Entscheidungsparameter, wie z. B. die verbleibende Lebenserwartung der Patienten oder auch die Patientenpräferenz, bei der komplexen Indikationsstellung für eine ADT unberücksichtigt bleiben. Konkret ist davon auszugehen, dass die Indikationsstellung für eine ADT in einem nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium nach biochemischen Rezidiv und nach Ausschöpfung aller kurativ intendierten Optionen in der deutschen Versorgungsrealität deutlich komplexeren Entscheidungsprozessen unterliegt, als es die aktuelle deutsche S3 Leitlinie festhält.

Um einerseits zu evaluieren, welche Entscheidungsparameter in der deutschen Versorgungsrealität bei der Indikationsstellung für eine ADT in einem nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium zugrunde gelegt werden, sowie andererseits die Belastbarkeit der Studienergebnisse der Studie SPARTAN hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu prüfen, beauftragte Janssen ein unabhängiges Institut mit einer Marktforschungsstudie mit dem Ziel, Informationen über die Behandlungsrealität von nicht-fermetastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinompatienten zu generieren (N0/N1M0 HSPC) (13). Die unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufbereiteten Ergebnisse zeigen, dass die Entscheidung über eine Einleitung einer ADT im deutschen Versorgungskontext einem deutlich komplexeren Entscheidungsprozess unterliegt, als es die Empfehlungen der S3-Leitlinie vermuten lassen. Bei genauerer Betrachtung reflektiert der von den befragten Ärzten zur Abwägung der Therapieentscheidung herangezogene Kriterienkatalog weniger die deutsche S3-Leitlinie als vielmehr die Empfehlungen der europäischen Leitlinien. Dieses im Vergleich zur deutschen S3-Leitlinie deutlich differenziertere Vorgehen in der Versorgungsrealität kann unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass der Empfehlungsgrad der deutschen S3-Leitlinie aufgrund der limitierten Evidenz bei einem PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression eines rezidivierten Prostatakarzinom niedrig ist (Evidenzgrad 4).

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass eine sofortige ADT für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom S3-Leitlinien konform als Option empfohlen wird. Des Weiteren zeigt sich, dass sich die deutsche Versorgungsrealität hinsichtlich einer ADT nach biochemischen Rezidiv und nach Ausschöpfung aller kurativ intendierten Optionen differenzierter und weitgehend abweichend von dem in den deutschen S3-Leitlinien auf Basis von Evidenz vom Grad 4 definierten Kriterien (beobachtendes Abwarten bis PSADT < 3 Monate bzw. symptomatische lokale Progression) darstellt. Das tatsächliche Vorgehen in Deutschland entspricht eher dem, wie es in internationalen Leitlinien beschrieben ist, wobei Entscheidungsparameter wie verbleibende Lebenserwartung, Gleason Score oder Patientenwunsch zur Abwägung einer erstmaligen Einleitung einer ADT bei nichtmetastasierten Prostatakarzinompatienten Berücksichtigung finden.

Bei der Frage, ob die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, sollte daher nicht allein auf die S3-Leitlinie, sondern auf die tatsächliche deutsche Versorgungsrealität abgestellt werden. Für die Studie SPARTAN ist daher festzustellen, dass keine erkennbaren Gründe vorliegen, die Repräsentativität des Studienkollektivs für den deutschen Versorgungskontext weder im Allgemeinen noch im Spezifischen aus Gesichtspunkten des Einschlusses einer Patientenpopulation mit heterogenen Gründen für den Start einer ADT Therapie im N0/N1M0 HSPC in Frage zu stellen. Insgesamt ergibt sich auch bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse keine Grundlage für eine Abstufung der Aussagesicherheit.

Abschließend ist anzumerken, dass der in diesem Dossier von Janssen dargestellte sogenannte Dezember Datenschnitt allein auf Grund der Auflage des G-BA, einen weiteren Datenschnitt zur Studie SPARTAN mit einem CCO zum 1. Dezember 2019 durchzuführen, vorgenommen wurde, um abschließend bestehende Unsicherheiten hinsichtlich des Zusatznutzens von Apalutamid – insbesondere hinsichtlich des Therapieeffekts auf das *Gesamtüberleben* – auszuräumen. Aufgrund der Reife der Daten zur Studie SPARTAN ist festzustellen, dass mit dem Dezember Datenschnitt nun eine äußerst aussagekräftige Evidenzlage vorliegt, um auch letzte bestehende Zweifel an der Aussagekraft auszuräumen.

In der Gesamtschau ist die Aussagekraft der Studie SPARTAN für die zu beantwortende Fragestellung demnach als hoch einzustufen.

4.1.6.2 Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT im Vergleich zu dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT (1, 5) im zu bewertenden Anwendungsgebiet HRM0CRPC ergibt sich aus den Ergebnissen zu den patientenrelevanten Endpunkten, die in der Studie SPARTAN erhoben werden. Diese werden in die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit unterteilt. Der G-BA hat in seinem Beschluss zur Nutzenbewertung von Apalutamid (BAnz AT 27.08.2019 B5) eine erneute Nutzenbewertung mit einem weiteren Datenschnitt der Studie SPARTAN zum 1. Dezember 2019 gefordert. Die Ableitung des Zusatznutzens für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgt auf Basis des vom G-BA geforderten Dezember Datenschnitts.

4.1.6.2.1 Mortalität

Der lebensverlängernde Effekt von Apalutamid und ADT wird in der Endpunktkategorie Mortalität über den Endpunkt *OS* und über den validierten Surrogatendpunkt *MFS* dargestellt.

4.1.6.2.1.1 Gesamtüberleben (OS)

Mit dem Dezember Datenschnitt liegt eine weitere Bestätigung vor, dass mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % ein signifikant reduziertes Mortalitätsrisiko festgestellt werden kann: Mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 50,56 Monaten und insgesamt 261 (32,4 %) Todesfälle im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie 149 (37,2 %) Todesfälle im Kontrollarm Placebo und ADT zeigt sich ein HR von 0,77 [0,63; 0,94],

was ein 23 % reduziertes Mortalitätsrisiko bedeutet. Dabei zeigt sich auch ohne Adjustierung bzgl. des erfolgten Crossovers ein verlängertes Überleben für Patienten im Apalutamid-Arm von mindestens einem halben Jahr.

Mit zunehmender Reife der Daten der Studie SPARTAN zeigt sich dabei nicht nur eine zu erwartende Verengung des Konfidenzintervalls, was zu einer Zunahme der Robustheit der Daten führt, sondern auch ein konstantes Absinken der oberen Grenze des Konfidenzintervalls, wodurch die Sicherheit über das Ausmaß des Effektes von Apalutamid und ADT auf das *OS* mit jedem Datenschnitt steigt.

Die Ergebnisse des Dezember Datenschnitts ermöglichen demnach nicht nur das Ausräumen bis dato bestehender Unsicherheiten hinsichtlich des Endpunkts *OS*, sondern erlauben auf Basis robuster Daten mit hoher Sicherheit abschließende Aussagen über den Zusatznutzen von Apalutamid und ADT: Selbst bei Hintanstellen der beschriebenen Unterschätzung des Therapieeffektes kann auf Basis der reifen Daten des Dezember Datenschnitts durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine mindestens moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden, wodurch sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

4.1.6.2.1.2 Metastasenfreies Überleben (MFS)

Für den Endpunkt *MFS* können ausschließlich Daten zur primären Analyse präsentiert werden.

Für den primären Endpunkt *MFS* zeigt sich in der Studie SPARTAN in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT (US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,28 [0,23; 0,35], $p < 0,0001$ bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,30 [0,24; 0,36], $p < 0,0001$) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Das bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastase oder den Eintritt des Todes durch die Gabe von Apalutamid um 72 % bzw. 70 % gegenüber einer Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird. Der Median liegt im Interventionsarm Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 41,51 Monaten, wohingegen für den Kontrollarm Placebo und ADT ein Median von 16,2 (US regulatorische Leitlinien) bzw. 15,7 Monaten (Ex-US regulatorische Leitlinien) vorliegt.

Bereits an anderer Stelle konnte gezeigt werden, dass *MFS* in der bewertungsrelevanten Indikation als validiertes Surrogat für das *Gesamtüberleben* angesehen werden kann (Abschnitt 4.5.4). Darüber hinaus erlaubten die Ergebnisse zu *MFS* in der Studie SPARTAN bereits zur primären Analyse mit ausreichender Sicherheit die Feststellung, dass es im Vergleich zu Placebo und ADT unter einer Behandlung mit Apalutamid und ADT zu einer signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos bei HRM0CRPC Patienten kommt. Die in diesem Dossier präsentierten Daten zum *Gesamtüberleben* können nun als weitere, bestätigende Evidenz gewertet werden, dass *MFS* als validiertes Surrogat für den Endpunkt *OS* in der zu bewertenden Indikation anzuerkennen ist.

4.1.6.2.1.3 Fazit der Ergebnisse in der Kategorie Mortalität

In der Nutzenkategorie **Mortalität** demonstriert die vorliegende, umfangreiche Evidenz aus drei Datenschnitten eine deutliche und wiederholt bestätigte statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos im Behandlungsarm Apalutamid und ADT. Unter Berücksichtigung des letzten, reifsten Datenschnitts ist von einer Risikoreduktion von mindestens 23 % und einem verlängerten Überleben von mehr als einem halben Jahr auszugehen. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich dadurch eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, wodurch von einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** auszugehen ist.

4.1.6.2.2 Morbidität

Nach Versagen sowohl kurativer als auch des ersten nicht-kurativen, erkrankungskontrollierenden Behandlungsansatzes mit der ADT und damit dem Progress des Patienten in das HRM0CRPC Erkrankungsstadium bestehen in der Kategorie Morbidität mehrere Behandlungsziele. Zu diesen gehören die langfristige Verhinderung der Bildung von Fernmetastasen als wichtigster Treiber für Mortalität und erkrankungsbedingte Beschwerden, die Unterbindung eines zeitnahen Auftretens von erkrankungsbedingten Symptomen und symptomatischer Komplikationen sowie der Erhalt einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise. Weiterführend ist die Verzögerung der Behandlung mit einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie, die neben den assoziierten physischen und auch möglichen psychischen Belastungen mit relevanten, in seltenen Fällen auch lebensbedrohlichen, Nebenwirkungen einhergehen kann, ein für die Patienten bedeutsames Therapieziel.

Deshalb wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur Metastasierung (TTM)*, *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* und dem *Gesundheitszustand nach der EQ-5D VAS* abgeleitet.

Der aus den genannten patientenrelevanten Endpunkten abgeleitete medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT wird weiterführend mit Ergebnissen durch die im Indikationsgebiet klinisch relevanten Endpunkte *radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)*, *PSA-Ansprechrates*, *Zeit bis zur PSA-Progression* und *PFS2* untermauert, die zu diesem Zweck als unterstützende Evidenz herangezogen werden.

4.1.6.2.2.1 Patientenrelevante Ergebnisse in der Kategorie Morbidität

4.1.6.2.2.1.1 Zeit bis zur Metastasierung (TTM)

Für den Endpunkt *TTM* können ausschließlich Daten zur primären Analyse präsentiert werden.

Für den Endpunkt *TTM* zeigt sich in der Studie SPARTAN zur primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT

(US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,27 [0,22; 0,34], $p < 0,0001$ bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,28 [0,23; 0,34], $p < 0,0001$) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Das Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastase wird durch die Intervention mit Apalutamid und ADT um 73 % bzw. 72 % gegenüber einer Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 40,51 Monaten, wohingegen für die Gruppe Placebo und ADT ein Median von 16,59 (US regulatorische Leitlinien) bzw. 15,7 Monate (Ex-US regulatorische Leitlinien) zu beobachten ist. Damit ist die mediane Zeit bis zur Metastasierung und dementsprechend die Zeit bis zur Erkrankungs eskalation um rund zwei Jahre verlängert. Für Patienten ist diese gewonnene metastasenfremde Zeit gleichzusetzen mit einer maßgeblichen, durch bisherige Therapien nicht erreichte Verlangsamung der Erkrankungsprogression und damit mit einem Hinauszögern der zweiten Zäsur im Erkrankungsverlauf. Aufgrund dieser ausgeprägten, durch die Verlängerung der Zeit bis zur Fernmetastasierung unerreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Aufrechterhaltung eines stabilen, eskalationsfreien Erkrankungsstadiums ergibt sich ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.1.6.2.2.1.2 Zeit bis zur symptomatischen Progression

Mit dem Dezember Datenschnitt liegt eine weitere Bestätigung vor, dass durch Apalutamid eine signifikante Verzögerung von erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen festgestellt werden kann: Mit insgesamt 149 (18,5 %) Ereignissen im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie 102 (25,4 %) Ereignissen im Kontrollarm Placebo und ADT erlitt nun mehr als jeder vierte Patient schwerwiegende erkrankungsbedingte Symptomatik bzw. schwere Komplikationen mit dem Bedarf einer Intervention, wodurch auch für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* eine robuste Datenlage zur abschließenden Ableitung des Zusatznutzens vorliegt. Mit einem HR von 0,58 [0,45; 0,75] kann, ungeachtet des durch das Crossover unterschätzten Therapieeffekts von Apalutamid und ADT, eine deutliche Reduktion des Risikos eines erstmaligen Auftretens erkrankungsbedingter Symptome als auch symptomatischer Komplikationen festgestellt werden. Beim Vergleich des 25 %-Quantils kann eine um über 22 Monate längere Zeit ohne symptomatische Progression festgehalten werden.

Unter Berücksichtigung der im Interventionsarm über alle drei Datenschnitte festzustellenden konsistenten und signifikant verlängerten Freiheit sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen ist belastbar von einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens zu sprechen, was für die Patienten konkret die Aufrechterhaltung eines stabilen und von der Erkrankung weitgehend beeinträchtigungsfrei gestaltbaren Lebens bedeutet.

Aufgrund der durch den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* nachgewiesenen Verzögerung schwerwiegender Symptome sowie symptomatischer Komplikationen durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT ergibt sich auch bei Zugrundelegung der als

Unterschätzung einzustufenden Ergebnisse des Dezember Datenschnitts ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.1.6.2.2.1.3 Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie

Mit dem Dezember Datenschnitt liegt eine weitere Bestätigung der Ergebnisse vor: Der Vergleich beider Therapiearme ergibt ein HR von 0,62 [0,48; 0,80]. Dies bedeutet, dass – trotz des erfolgten Crossovers – das Risiko der Initiierung einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie im Behandlungsarm mit Apalutamid auf dem 5 % Niveau statistisch signifikant um 38 % gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird. Das 25 %-Quantil demonstriert, dass die Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT über ein Jahr länger ist.

Die über alle Datenschnitte hinweg konsistenten Ergebnisse sind vor dem Hintergrund des Erkrankungsstadiums als besonders bedeutende Verzögerung von erkrankungsbedingten, belastenden klinischen Konsequenzen zu werten. Aufgrund der nachweisbaren Verzögerung von belastenden Konsequenzen sowie relevanten, potentiell auftretenden Nebenwirkungen einer Chemotherapie, die bei Auftreten unbestritten den Gesundheitszustand der Patienten schwer beeinträchtigen können, ergibt sich durch die Verlängerung der *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* auch bei Zugrundelegung der als Unterschätzung einzustufenden Ergebnisse des Dezember Datenschnitts ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.1.6.2.2.1.4 EQ-5D VAS

Für den Gesundheitszustand gemäß *EQ-5D (VAS)* zeigen sich zum Dezember Datenschnitt keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT in Bezug auf die Verbesserung bzw. Verschlechterung unter den gewählten MIDs von sieben und zehn Punkten, daher ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.1.6.2.2.2 Klinisch relevante Ergebnisse als unterstützende Evidenz in der Kategorie Morbidität

4.1.6.2.2.2.1 Radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)

Für den Endpunkt *rPFS* können ausschließlich Daten zur primären Analyse präsentiert werden.

Für den Endpunkt *rPFS* zeigt sich in der Studie SPARTAN zur primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT (US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,29 [0,24; 0,36], $p < 0,0001$ bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,30 [0,25; 0,36], $p < 0,0001$) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung einer radiographisch nachweisbaren Fernmetastasierung oder einer lokoregionären Progression im Behandlungsarm mit Apalutamid um 71 % bzw. 70 % gegenüber einer Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide

Zensierungsregeln bei 40,51 Monaten, wohingegen für die Gruppe Placebo und ADT ein Median von 14,72 bzw. 14,65 Monaten vorliegt. Damit ist die mediane Zeit bis zum *rPFS* um über 2 Jahre verlängert. Diese ausgeprägte Verzögerung einer lokoregionären Erkrankungsprogression oder Fernmetastasierung untermauert damit den substantiellen Therapieerfolg, der durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT hinsichtlich einer Aufrechterhaltung eines stabilen, eskalationsfreien Erkrankungsstadiums und der damit einhergehenden Verhinderung von Prostatakarzinom-bedingter Morbidität erreicht wird und zuvor bereits im Kontext der patientenrelevanten Endpunkte *MFS* und *TTM* dargelegt wurde.

4.1.6.2.2.2 PSA-Ansprechrates

Für den Endpunkt *PSA-Ansprechrates* können ausschließlich Daten zur primären Analyse präsentiert werden.

Für den Endpunkt *PSA-Ansprechrates* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT (RR 40,09 [20,99; 76,58], $p < 0,0001$ bzw. HR 88,94 [45,85; 172,54], $p < 0,0001$). Dies bedeutet, dass im Interventionsarm die Wahrscheinlichkeit für ein PSA-Ansprechen 40-fach höher ist bzw. die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens um 88-fach schneller erfolgt als unter der Gabe von Placebo und ADT, wodurch von einer hohen initialen Antitumoraktivität von Apalutamid ausgegangen werden kann.

4.1.6.2.2.3 Zeit bis zur PSA-Progression

Für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* können ausschließlich Daten zur primären Analyse präsentiert werden.

Für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,06 [0,05; 0,08], $p < 0,0001$) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko der PSA-Progression durch die zusätzliche Gabe von Apalutamid zur ADT um 94 % gegenüber der alleinigen Behandlung mit Placebo und ADT verringert wird. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression ist im Behandlungsarm mit Apalutamid zum Zeitpunkt des Datenschnittes nicht erreicht, während sie im Placebo Behandlungsarm bei ca. 3,7 Monaten liegt.

Die *Zeit bis zur PSA-Progression* demonstriert eine bedeutende Antitumoraktivität in der großen Mehrheit der mit Apalutamid und ADT behandelten Patienten und damit eine langanhaltende Freiheit von einem biochemischen Fortschreiten der Erkrankung.

4.1.6.2.2.4 Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2)

Der Dezember Datenschnitt demonstriert einen konsistenten Vorteil des Interventionsarms im Endpunkt *PFS2*: Der Vergleich beider Therapiearme ergibt ein HR von 0,57 [0,47; 0,68]. Dies bedeutet, dass – trotz des erfolgten Crossovers – das Risiko einer zweiten Progression im Zuge einer nachfolgenden Anti-Tumortherapie oder dem Risiko des Todeseintritts (aus jeglichem

Grund) vor dem Start einer zweiten nachfolgenden Anti-Tumortherapie auch zum Dezember Datenschnitt auf dem 5 % Niveau statistisch signifikant um 43 % gesenkt wird. Der Median beträgt für den Kontrollarm 41,2 Monate, während dieser im Interventionsarm Apalutamid und ADT 55,5 Monate beträgt.

Die Relevanz des Endpunkts *PFS2* wäre besonders in Abwesenheit reifer Daten zum *Gesamtüberleben* hervorzuheben. Mit der zweiten Interimsanalyse sowie dem Dezember Datenschnitt liegen jedoch für die Studie SPARTAN belastbare Ergebnisse in der Endpunktkategorie Mortalität vor, sodass die Ergebnisse im *PFS2* primär als weitere unterstützende Evidenz für die durch Apalutamid und ADT erreichte deutliche und statistisch signifikante Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzusehen sind. Aus der Zusammenschau der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Mortalität und des Endpunkts *PFS2* lässt sich schlussfolgern, dass die Therapiestrategie einer frühen Behandlung mit Apalutamid und ADT bei HRM0CRPC Patienten einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der ADT mit einem Start einer lebensverlängernden Therapie erst im metastasierten CRPC Stadium deutlich überlegen ist.

4.1.6.2.3 Fazit der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität

In der Nutzenkategorie **Morbidität** demonstriert die vorliegende, umfangreiche Evidenz angesichts der bedeutenden Verzögerung von schwerwiegenden Symptomen und symptomatischen Komplikationen durch die Verlängerung der *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, der *TTM* und der *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* eine konsistente, nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in diesem Ausmaß bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Selbst bei Hintanstellen der beschriebenen Unterschätzung des Therapieeffekts von Apalutamid und ADT im Dezember Datenschnitt ergibt die vorliegende Evidenz einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.1.6.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P

In der Studie SPARTAN kann im Kontext der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß *FACT-P* eine Vergleichbarkeit beider Behandlungsarme demonstriert werden, mit einer über alle drei Datenschnitte hinweg konsistenten tendenziellen Überlegenheit des Interventionsarms. Diese tendenzielle Überlegenheit der Gruppe Apalutamid und ADT zeigt sich statistisch signifikant bei der Zeit zur Verbesserung der Schmerzen, gemessen mit der schmerzspezifischen Subskala des *FACT-P*. Diese tendenzielle Überlegenheit ist auch zu beobachten, werden die Mittelwertdifferenzen der Veränderung zur Baseline pro Behandlungszyklus berücksichtigt. (11, 14)

Der Dezember Datenschnitt untermauert den Vorteil in der Zeit bis zur Verbesserung der Schmerzen mit einem HR von 1,30 [1,07; 1,57] für eine MID von 2 Punkten sowie mit einem HR von 1,35 [1,08; 1,68] bei einer MID von 3 Punkten.

Unter Berücksichtigung der aktuellen Daten ist somit eine um 30 % bzw. 35 % erhöhte Wahrscheinlichkeit festzustellen, eine Verbesserung in der schmerzbedingten Subskala durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT zu beobachten.

Diese Ergebnisse sind konsistent zum patientenrelevanten Morbiditätsvorteil, der sich im Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt und untermauern somit, dass durch die Gabe von Apalutamid und ADT eine substanzielle und langanhaltende Freiheit sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen erreicht wird. Die im Interventionsarm stabilen Werte im Instrument *FACT-P* zeigen daher, dass die zusätzliche Gabe von Apalutamid zur konventionellen ADT und die daraus bei HRM0CRPC resultierenden Vorteile in Mortalitäts- und Morbiditätseindpunkten nicht zu Lasten eines Rückgangs in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gehen.

In der Gesamtschau bedeuten diese Ergebnisse, dass die derzeitige Standardbehandlung von HRM0CRPC Patienten durch Apalutamid um eine wirksame Therapieoption ergänzt werden kann, die zu einer patientenrelevanten Verbesserung in Mortalitäts- und Morbiditätseindpunkten führt und gleichzeitig die Aufrechterhaltung einer hohen Lebensqualität ermöglicht. Da sich in der Studie SPARTAN in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität in dem *FACT-P*, mit Ausnahme der schmerzspezifischen Subskala (PRS), zwischen den Studienarmen jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt, ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.1.6.2.4 Verträglichkeit

Die Diskussion des Verträglichkeitsprofils und die Ableitung des Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Verträglichkeit erfolgt auf Basis der Daten des Dezember Datenschnitts. Für die Ergebnisse zur Verträglichkeit erfolgt jeweils ein Konsistenzabgleich mit den Ergebnissen der primären Analyse sowie der zweiten Interimsanalyse. Abweichende Ergebnisse, die sich im Verlauf der Studie einstellen, werden transparent dargestellt.

Bei der Bewertung des Verträglichkeitsprofils ist zu berücksichtigen, dass die Studie SPARTAN nach der primären Analyse entblindet wurde. In diesem Kontext ist darauf hinzuweisen, dass für die Analyse der Verträglichkeit Patienten des Placeboarms ab dem Zeitpunkt des Crossovers zensiert werden. Dies bedeutet im vorliegenden Fall, dass nach erfolgtem Crossover keine Patienten des Placeboarms mehr unter Risiko stehen, da in der Studie SPARTAN kein Patient des Kontrollarms die Behandlung mit ADT und Placebo fortsetzte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Ein Vergleich über das Hazard Ratio bezieht sich jedoch auf den Zeitraum, in dem sich in beiden Armen noch Patienten unter Risiko befinden. Aus diesem Grund können sich die Ergebnisse späterer Datenschnitte nur unwesentlich von denen der primären Analyse unterscheiden.

4.1.6.2.4.1 Jegliche UE

Zur primären Analyse ergibt sich im Vergleich der Studienarme zueinander kein statistisch signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Auswertung der *Jeglichen UE*. Mit der zweiten

Interimsanalyse stellt sich ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT ein, der auch im Dezember Datenschnitt festzustellen ist (HR 1,14 [1,01; 1,29]). Da in dieser Kategorie der Verträglichkeit allerdings auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, werden *Jegliche UE* nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

4.1.6.2.4.2 Schwerwiegende UE

Zur primären Analyse ergibt sich im Vergleich der Studienarme zueinander kein statistisch signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Auswertung der *Schwerwiegenden UE*. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse.

Trotz der Hinzunahme des potenten Wirkstoffs Apalutamid zu dem bestehenden Therapieregime der konventionellen ADT als Standardtherapie kommt es für die HRM0CRPC Patientenpopulation zu keinem signifikant gehäuften oder verminderten Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen, sodass sich **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** ableiten lässt.

4.1.6.2.4.3 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Zur primären Analyse ergibt sich im Vergleich der Studienarme zueinander kein statistisch signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Auswertung der *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse.

Trotz der Hinzunahme des potenten Wirkstoffs Apalutamid zu dem bestehenden Therapieregime der konventionellen ADT als Standardtherapie kommt es für die HRM0CRPC Patientenpopulation zu keinem signifikant gehäuften oder verminderten Auftreten von schweren Nebenwirkungen, sodass sich **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** ableiten lässt.

4.1.6.2.4.4 UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

Zur primären Analyse ergibt sich im Vergleich der Studienarme zueinander kein statistisch signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Auswertung der *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse.

In der Gesamtbetrachtung zeigt sich, dass es trotz der Hinzunahme des potenten Wirkstoffs Apalutamid zu dem bestehenden Therapieregime der konventionellen ADT zu keinem gehäuften oder verminderten Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen kommt, sodass sich **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** ableiten lässt.

4.1.6.2.4.5 UE von speziellem Interesse

Die Analyse der *UE von speziellem Interesse* basiert gemäß Studienprotokoll auf SMQs, welche eine definierte Zusammenstellung von MedDRA darstellen. Sofern zu den *UE von speziellem Interesse* keine entsprechenden SMQs in MedDRA vorhanden sind, wurde eine Zusammenstellung von PT im SAP präspezifiziert. Im Folgenden werden die Ergebnisse zur übergeordneten Bezeichnung der *UE von speziellem Interesse* dargestellt. Die Detailebene ist dem Abschnitt 4.3.1.3.1.12.5 zu entnehmen. Weiterhin werden zu den *UE von speziellem Interesse* korrespondierende SOCs ergänzend dargestellt, sofern in mindestens einer der Hauptkategorien zur Verträglichkeit in den zeitadjustierten Analysen statistische signifikante Ergebnisse vorliegen, die aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den Studienarmen herangezogen werden.

4.1.6.2.4.5.1 Hautausschlag

Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs

In der zeitadjustierten Analyse des UE von speziellem Interesse Hautausschlag zeigen sich in der primären Analyse statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Apalutamid und ADT für *Jegliche UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*. Bei *Schwerwiegenden UE* ist kein statistisch signifikanter Unterschied aufgetreten. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergeben sich demnach auf dem 5 % Niveau statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Apalutamid und ADT für *Jegliche UE* (HR 4,26 [2,77; 6,56]), *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR 19,83 [2,73; 144,20]) und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* (HR nicht berechenbar). Bei *Schwerwiegenden UE* ist kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zu berichten.

Ergebnisse der korrespondierenden SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

In der korrespondierenden SOC *Erkrankungen Haut und des Unterhautgewebes* zeigt sich in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* und *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergeben sich demnach auf dem 5 % Niveau signifikante Unterschiede zuungunsten von Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 2,47 [1,90; 3,21]) und *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR 23,84 [3,29; 172,53]).

4.1.6.2.4.5.2 Klinische Betrachtung des UE von speziellem Interesse: Hautausschlag

Unabhängig vom Schweregrad stellt Hautausschlag in der Studie SPARTAN die häufigste mit der Behandlung von Apalutamid und ADT assoziierte Nebenwirkung dar, welche in der Regel in den ersten Monaten nach Beginn der Therapie in einem niedrigen Schweregrad auftritt und in der Mehrheit der Fälle innerhalb von etwa zwei Monaten abklingt (11). Sowohl bei leichten als auch schweren Ausprägungen dieses UE werden in der Studie SPARTAN keine

lebensbedrohlichen, langfristigen oder bleibenden Risiken für die Gesundheit der Patienten festgestellt. Bei dem UE Hautausschlag ist von einer in der Regel reversiblen Nebenwirkung auszugehen, die keine gesonderten Erwägungen bei Therapiebeginn erfordert.

Durch das beschriebene, gehäufte Auftreten dieses UE konnten während der Studie SPARTAN Maßnahmen für den Umgang mit Hautausschlag definiert werden, um den behandelnden Ärzten beim reaktiven Nebenwirkungsmanagement effektive und zugleich leicht umsetzbare Empfehlungen an die Hand zu geben. Als geeignete Maßnahmen wurden u.a. neben einer lokalen Behandlung des Ausschlags mit topischen Kortikosteroiden eine temporäre Dosisreduktion oder eine kurzfristige Dosisunterbrechung empfohlen (11). In diesem Zusammenhang kann festgehalten werden, dass eine allgemein mögliche, temporäre Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung die langfristige Wirksamkeit der Therapie mit Apalutamid nicht vermindert (15). Die beschriebenen Maßnahmen können, sofern notwendig, zusätzlich für eine gute Beherrschbarkeit des Hautausschlags für die in der Regel vorübergehende Zeit des Auftretens dieser Nebenwirkung sorgen.

4.1.6.2.4.5.3 Stürze

Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs

Die zeitadjustierte Analyse des *UE von speziellem Interesse Stürze* ergibt in der primären Analyse in den Kategorien *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Für die zweite Interimsanalyse ergibt sich unter Berücksichtigung der zeitadjustierten Analysen ein abweichendes Ergebnis: In der Kategorie *Jegliche UE* zeigt sich nun ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten des Behandlungsarms. Der Dezember Datenschnitt zeigt in der Kategorie *Jegliche UE* mit einem HR von 1,50 [1,05; 2,15] ein zur zweiten Interimsanalyse konsistentes und auf dem 5 % Niveau signifikantes Ergebnis zuungunsten des Behandlungsarms.

Ergebnisse der korrespondierenden SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

In der korrespondierenden *SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*, die das Ereignis *Sturz* mit enthält, zeigt sich in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* und *Schwerwiegenden UE*. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergeben sich demnach auf dem 5 % Niveau signifikante Unterschiede zuungunsten von Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,35 [1,04; 1,74]) und *Schwerwiegenden UE* (HR 2,82 [1,20; 6,61]) in dieser SOC.

4.1.6.2.4.5.4 Klinische Betrachtung des UE von speziellem Interesse: Stürze

Es ist bekannt, dass es sich bei Patienten mit einem Prostatakarzinom unter einer ADT um eine fragile Population mit einem Risiko für osteoporotische Frakturen handelt, die zu Stürzen führen können. Zudem wird die ADT mit Muskelschwund, Schwächeanfällen und Gewichtszunahme assoziiert, die allesamt auch das Sturzrisiko erhöhen können. Dieses bestehende hohe Risiko kann durch Hinzunahme einer noch potenteren AR-gerichteten Therapie wie Apalutamid erhöht werden, so dass es sich hier in dieser SOC widerspiegelt. Die breite Erfahrung mit den neueren AR-gerichteten Therapien und Untersuchungen zu Apalutamid sowie die vorherrschende Kenntnis des erhöhten Sturzrisikos auch schon unter alleiniger ADT ermöglichen es den Ärzten mit dieser Problematik immer routinierter umzugehen und entsprechende therapeutische als auch präventive Maßnahmen einzuleiten, sodass das Management von Stürzen als beherrschbar angesehen werden kann.

4.1.6.2.4.5.5 Frakturen

Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs

In der zeitadjustierten Analyse des *UE von speziellem Interesse Frakturen* ergibt sich für die primäre Analyse ein statistisch signifikanter Nachteil für den Behandlungsarm mit Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm in der Kategorie *Schwerwiegende UE*. In den Kategorien *Jegliche UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Für die zweite Interimsanalyse ergibt sich unter Berücksichtigung der zeitadjustierten Analysen ein abweichendes Ergebnis: In der Kategorie *Schwerwiegende UE* zeigt sich nun kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den beiden Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis ist konsistent im Dezember Datenschnitt, welcher mit einem HR von 2,79 [0,98; 7,93] kein auf dem 5 % Niveau signifikantes Ergebnis zeigt.

4.1.6.2.4.5.6 Krampfanfälle

Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs

Die zeitadjustierte Analyse des *UE von speziellem Interesse Krampfanfälle* ergibt in der primären Analyse in den Kategorien *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse.

4.1.6.2.4.5.7 Hypothyreose

Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs

In der zeitadjustierten Analyse des *UE von speziellem Interesse Hypothyreose* ergibt sich für die primäre Analyse bei *Jeglichen UE* ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Apalutamid und ADT. In den weiteren Hauptkategorien *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* treten

keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergibt sich demnach ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zuungunsten von Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 4,10 [1,98; 8,51]).

Ergebnisse der korrespondierenden SOC Endokrine Erkrankungen

In der korrespondierenden SOC *Endokrine Erkrankungen* zeigt sich in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE*. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergibt sich demnach ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zuungunsten von Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 3,13 [1,50; 6,56]).

Klinische Betrachtung des UE von speziellem Interesse: Hypothyreose

Alle Hypothyreose Ereignisse haben maximal einen CTCAE-Grad von 2 erreicht. Bei Hypothyreose handelt es sich um ein beherrschbares UE, weswegen das zuvor dargestellte Ergebnis als ein das Verträglichkeitsprofil von Apalutamid nicht relevant beeinflussender Faktor gewertet wird.

4.1.6.2.4.6 Weitere Betrachtungen von UE auf Ebene der SOC

Ergänzend zu den Hauptkategorien der Verträglichkeit werden in diesem Abschnitt weitere statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des HR zwischen den Studienarmen auf SOC Ebene je Hauptkategorie dargestellt und diskutiert.

4.1.6.2.4.6.1 SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort tritt in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Schweren UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. In den weiteren Hauptkategorien *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* treten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Für die zweite Interimsanalyse ergeben sich unter Berücksichtigung der zeitadjustierten Analysen demgegenüber Abweichungen in den Hauptkategorien *Jegliche UE* sowie *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3): So ergibt sich nun bei *Jeglichen UE* ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Bei *Schweren UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich zur zweiten Interimsanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied mehr.

Die Ergebnisse des Dezember Datenschnitts zeigen mit einem HR von 1,21 [1,00; 1,45] bei *Jeglichen UE* einen auf dem 5 % Niveau signifikanten Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. In den weiteren Hauptkategorien *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad

≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen treten keine auf dem 5 % Niveau signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Klinische Betrachtung: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Bei den unter der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* subsumierten *Schweren UE* handelt es sich um wenige Ereignisse sowie reversible Nebenwirkungen wie Fieber oder Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, die regelhaft keine lebensbedrohlichen, langfristigen oder bleibenden Risiken für die Gesundheit der Patienten bedeuten und damit ein reaktives Nebenwirkungsmanagement erlauben, ohne dass gesonderte Erwägungen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils bei Therapiebeginn erforderlich sind.

Bei dem UE Ermüdung, das in der Studie SPARTAN überwiegend im Schweregrad ≤ 2 berichtet wurde, handelt es sich um eine vielschichtige Herausforderung in der Therapie von Krebserkrankungen im Allgemeinen und des Prostatakarzinoms im Spezifischen, weshalb diese Nebenwirkung eine wichtige Rolle im Therapiemanagement der Patienten einnehmen kann. In der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms existieren auch wirkstoffklassenspezifische Vorerfahrungen mit dieser unerwünschten Begleitsymptomatik. Eine Ermüdungssymptomatik geringeren Ausmaßes, wie im vorliegenden Fall, kann durch multimodale Therapieansätze ambulant behandelt werden. Die in der Studie SPARTAN mit insgesamt 9 Ereignissen zur primären Analyse und 10 Ereignissen in der zweiten Interimsanalyse sowie dem Dezember Datenschnitt berichteten niedrigen Abbruchquoten der Studienmedikation aufgrund von Ermüdung geben Hinweise auf eine insgesamt beherrschbare Ausprägung dieser Nebenwirkung.

4.1.6.2.4.6.2 SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

In der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* tritt in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Schweren UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. In den weiteren Hauptkategorien *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* treten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Für die zweite Interimsanalyse ergibt sich unter Berücksichtigung der zeitadjustierten Analysen ein abweichendes Ergebnis: So zeigt sich bei *Schweren UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) nun kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zum Vorteil von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo unter Beibehaltung der ADT. Mit dem Dezember Datenschnitt zeigt sich ein mit der zweiten Interimsanalyse konsistentes Ergebnis: So zeigen sich über die Hauptkategorien *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schweren UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* keine auf dem 5 % Niveau signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

4.1.6.2.4.6.3 SOC Gefäßerkrankungen

In der *SOC Gefäßerkrankungen* tritt in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* auf. In den weiteren Hauptkategorien *Schwere AE (CTCAE Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* treten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergibt sich demnach ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zuungunsten von Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,31 [1,06; 1,61]).

Klinische Betrachtung: SOC Gefäßerkrankungen

Bei den unter dieser SOC subsumierten Ereignissen zeigen sich regelhaft keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, sodass für diese UE auch keine klinische Relevanz abgeleitet werden kann. Lediglich für die hier ebenfalls zuzuordnenden Hitzewallungen zeigen sich mit Apalutamid klinisch manifeste Ergebnisse. In diesem Kontext ist festzuhalten, dass es sich bei Hitzewallungen um eine bekannte und häufig bei einer Behandlung mit GnRH-Analoga beschriebene Nebenwirkung handelt, welche durch die Testosteron-Supprimierung klinisch erklärbar ist. Vor diesem Hintergrund ist es denkbar, dass das durch die Gabe eines innovativen, potenten antihormonellen Arzneimittels verfolgte Therapieziel einer umfassenderen Testosteron-Supprimierung mit einer Verstärkung des Effektes assoziiert ist. Hitzewallungen stellen somit eine bei der Therapie des Prostatakarzinoms grundsätzlich bekannte und nicht unmittelbare lebensbedrohliche Nebenwirkung dar, die größtenteils keinen negativen Einfluss auf die Adhärenz der onkologischen Therapie hat, sodass dieses UE insgesamt als beherrschbar einzuordnen ist.

4.1.6.2.4.6.4 SOC Erkrankungen des Nervensystems

In der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* zeigt sich in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE*. In den weiteren Hauptkategorien *Schwere AE (CTCAE Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* treten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergibt sich demnach ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zuungunsten von Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,54 [1,22; 1,94]).

Klinische Betrachtung: SOC Erkrankungen des Nervensystems

Bei den unter dieser SOC subsumierten Ereignissen zeigen sich regelhaft keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, die in der internistischen Versorgung nicht leicht zu kontrollieren sind oder denen ein die Morbidität unmittelbar erhöhender Effekt zugesprochen werden kann. Lediglich für die hier ebenfalls

zuzuordnenden Geschmacksstörungen zeigen sich mit Apalutamid klinisch manifeste, jedoch selten auftretende Ereignisse. Insgesamt kann bei dieser SOC keine klinische Einordnung abgeleitet werden, aus der sich eine relevante therapeutische Konsequenz für die onkologische Therapie ergibt.

4.1.6.2.4.6.5 SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

In der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* zeigt sich in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE*. In den weiteren Kategorien *Schwere AE (CTCAE Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* treten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergibt sich demnach ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zuungunsten von Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,54 [1,22; 1,96]).

Klinische Betrachtung: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Auch bei den unter dieser SOC subsumierten Ereignissen zeigen sich, mit Ausnahme der Hypercholesterinämie, regelhaft keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Hypercholesterinämie ist eine in der internistischen Versorgung leicht zu kontrollierende Nebenwirkung, welcher kein die Morbidität unmittelbar erhöhender Effekt zugesprochen werden kann. Insgesamt kann demnach bei dieser SOC keine klinische Einordnung abgeleitet werden, aus der sich eine therapeutische Konsequenz für die onkologische Therapie ergibt.

4.1.6.2.4.6.6 SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege

In der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* zeigt sich in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE*, *Schwerwiegenden UE* und *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergeben sich demnach auf dem 5 % Niveau signifikante Unterschied zugunsten von Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 0,64 [0,52; 0,78]), *Schwerwiegenden UE* (HR 0,40 [0,27; 0,59]) und *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR 0,38 [0,25; 0,57]).

Klinische Betrachtung: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Das für die Gruppe Apalutamid und ADT signifikant reduzierte Risiko von Nieren und Harnwege betreffenden UE untermauert den patientenrelevanten Vorteil, der sich im Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt und demonstriert somit ergänzend den Vorteil von Apalutamid und ADT bei der Verzögerung von Prostatakarzinom-assoziiertes Morbidität. Dies unterstützt die Feststellung, dass durch die Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur alleinigen Gabe der konventionellen ADT eine substantielle Verzögerung sowohl von

relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen erreicht wird.

4.1.6.2.4.6.7 SOC Untersuchungen

In der SOC *Untersuchungen* gemäß den Hauptkategorien der Verträglichkeit tritt in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* auf. In den weiteren Kategorien *Schwere AE (CTCAE Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* treten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergibt sich demnach ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zuungunsten von Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,65 [1,26; 2,17]).

Klinische Betrachtung: SOC Untersuchungen

Für die diese SOC treibenden Ereignisse – bei denen es unter anderem um Laborparameter ohne eine unmittelbare klinische Relevanz handelt – lassen sich regelhaft keine relevanten, klinisch erklärbaren Muster erkennen, die eine medizinische Einordnung ermöglichen. Lediglich für die hier ebenfalls zuzuordnende Gewichtsreduktion zeigen sich statistisch signifikante und mit Apalutamid assoziierbare Unterschiede. In diesem Kontext ist anzumerken, dass Patienten mit einem Prostatakarzinom in der Regel nicht kachektisch sind und es sich hierbei um niedrige Schweregrade handelt, sodass dieses UE für die Patienten regelhaft keine Gefahr darstellen sollte.

4.1.6.2.4.6.8 SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Während die zeitadjustierte Analyse der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in der primären Analyse in den Kategorien *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigt, ergibt sich für die zweite Interimsanalyse ein abweichendes Ergebnis: In der Kategorie *Schwerwiegende UE* zeigt sich nun ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten des Behandlungsarms. Mit dem Dezember Datenschnitt zeigt sich ein zur zweiten Interimsanalyse konsistentes Ergebnis. Für den Dezember Datenschnitt ergibt sich demnach ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zuungunsten von Apalutamid und ADT bei *Schwerwiegende UE* (HR 2,29 [1,13; 4,64]).

Klinische Betrachtung: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für diese SOC lassen sich keine eindeutigen treibenden Ereignisse identifizieren, die den statistisch signifikanten Unterschied der gesamten SOC eindeutig medizinisch einordnen lassen. Bei den gehäuft auftretenden Ereignissen ($\leq 2\%$ im Interventionsarm), die jeweils für sich genommen keine statistisch signifikante Häufung aufweisen, handelt es sich um

Harnwegsinfektionen, Pneumonien und Sepsen, wodurch sich in der Summe ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten des Behandlungsarms zeigt.

4.1.6.2.4.7 Zusammenfassung Verträglichkeit

In der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** zeigen sich zum Dezember Datenschnitt für die Hauptkategorien *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* zwischen den Behandlungsarmen keine signifikanten Unterschiede. Dies ist konsistent sowohl zur primären Analyse als auch zur zweiten Interimsanalyse. Lediglich für die ergänzend dargestellte Hauptkategorie *Jegliche UE*, die auch Ereignisse ohne Patientenrelevanz umfasst, zeigt sich zum Dezember Datenschnitt ein von der primären Analyse abweichendes Ergebnis zuungunsten des Interventionsarms.

In der Gesamtschau zeigt sich für die Behandlung mit Apalutamid und ADT unter Berücksichtigung des Dezember Datenschnitts, auch unter Abwägung der positiven und negativen Effekte und deren klinischer Einordnung, ein gut verträgliches und auch vor dem Hintergrund statistisch signifikant gehäuft auftretender, klinisch relevanter Nebenwirkungen wie beispielsweise Hautausschlag ein insgesamt beherrschbares und in der Regel reversibles Verträglichkeitsprofil. Auch unter Berücksichtigung der *UE von speziellem Interesse* sowie der Detailanalysen auf SOC Ebene ergibt sich keine von den Hauptkategorien abweichende Einschätzung für das Verträglichkeitsprofil von Apalutamid und ADT. Aus den lediglich vereinzelt Abweichungen in den Ergebnissen, die sich zum Dezember Datenschnitt im Vergleich zur primären Analyse einstellen, kann kein von der initialen Bewertung abweichender, relevanter Einfluss auf die Einschätzung des Verträglichkeitsprofils von Apalutamid und ADT abgeleitet werden. Apalutamid und ADT ist demnach gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als eine verträgliche, auf Ebene der Hauptkategorien mit der alleinigen konventionellen ADT vergleichbare, Behandlungsoption einzustufen. Daher resultiert aus dem umfassenden Evidenzpaket in der Nutzenkategorie Verträglichkeit **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden.**

4.1.6.3 Gesamtschau

Die nachfolgende Tabelle 4-3 fasst die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Apalutamid und ADT auf Endpunktebene aus der Studie SPARTAN zusammen. Nachstehend folgt eine zusammenfassende Darstellung dieser Einschätzung.

Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie SPARTAN

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunktkategorie Mortalität		
Verlängerung des OS ^a	Hinweis	Beträchtlich
Fazit Endpunktkategorie Mortalität	Hinweis	Beträchtlich
Endpunktkategorie Morbidität		
Verlängerung der TTM	Hinweis	Erheblich
Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression	Hinweis	Beträchtlich
Verlängerung der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie	Hinweis	Beträchtlich
EQ-5D (VAS)		Kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen
Fazit Endpunktkategorie Morbidität	Hinweis	Beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P		Kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen
EQ-5D=European Quality of Life 5 Dimension, FACT-P=Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Prostata OS=Gesamtüberleben, TTM=Zeit bis zur Metastasierung, VAS=Visuelle Analogoskala a: Zusatznutzenanspruch unterstützt durch die Ergebnisse des Surrogat-Endpunkts MFS, dessen Surrogat-Eigenschaft bereits an anderer Stelle dargestellt wurde (siehe Abschnitt 4.5.4) Quelle: (2-4)		

Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zu Jegliche UE		ergänzend dargestellt
Schwerwiegende UE		kein Zusatznutzen oder Schaden
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		kein Zusatznutzen oder Schaden
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen		kein Zusatznutzen oder Schaden
UE=Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2-4)		

Nach Versagen sowohl kurativer als auch des ersten palliativen, erkrankungskontrollierenden Behandlungsansatzes sind die wesentlichen Behandlungsziele für HRM0CRPC Patienten neben einem verlängerten Überleben der Erhalt eines stabilen, möglichst schmerz- und komplikationsfreien Erkrankungsstadiums und die Aufrechterhaltung einer hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies geht einher mit einer möglichst langfristigen Verhinderung der Bildung von Fernmetastasen als wichtigster Treiber für Mortalität und Morbidität. Die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Phase III-Studie SPARTAN mit 1207 eingeschlossenen HRM0CRPC Patienten demonstrieren in der Gesamtschau für die Behandlung mit Apalutamid und ADT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in zentralen patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf an einer wirksamen, erkrankungskontrollierenden Behandlung.

Für die Kategorie Mortalität demonstriert die vorliegende, umfangreiche Evidenz im Endpunkt OS eine deutliche statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos im Behandlungsarm Apalutamid und ADT. Unter Berücksichtigung des letzten, reifsten Datenschnitts ist somit von einer mindestens moderaten Verlängerung der Lebensdauer auszugehen, woraus sich in der **Nutzenkategorie Mortalität ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

In der Kategorie Morbidität bestehen über alle drei Datenschnitte hinweg signifikante, patientenrelevante Vorteile in der Reduktion sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen demonstriert durch den Endpunkt symptomatische Progression. Weiterführend erlaubt die umfangreiche Evidenzlage belastbar den Schluss, dass durch die Gabe von Apalutamid und ADT das Risiko des Einsatzes einer zytotoxischen Chemotherapie signifikant und für die Patienten bedeutend reduziert werden kann. Durch die Behandlung mit Apalutamid gewinnen Patienten darüber hinaus im Median zwei zusätzliche metastasenfreie Lebensjahre, wodurch die Gefahr des Verlusts einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise in einem bisher unerreichten Maß

reduziert wird. Aufgrund dieser großen Verbesserung des therapierlevanten Nutzens ergibt sich in der **Nutzenkategorie Morbidität** ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Diese durch eine Therapie mit Apalutamid erreichten signifikanten Vorteile im Überleben sowie bei der Reduktion bzw. Verzögerung krankheitsbedingter Morbidität werden bei einer zur konventionellen ADT vergleichbaren Lebensqualität und Verträglichkeit erzielt: Damit kann durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT für HRM0CRPC die gesundheitsbezogene Lebensqualität größtenteils aufrechterhalten werden. Für die schmerzbezogene Subskala (PRS) zeigt sich zudem konsistent in allen Datenschnitten ein statistisch signifikanter Vorteil sowohl bei einer MID von 2 Punkten als auch bei einer MID von 3 Punkten. Insgesamt kann in der **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** zwischen den Studienarmen kein Unterschied und **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** abgeleitet werden.

Das in diesem Dossier dargestellte, umfassende Evidenzpaket in der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigt ebenfalls **weder einen Zusatznutzen noch einen Schaden**.

In der Gesamtschau der Ergebnisse kann im Vergleich von Apalutamid und ADT mit dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt werden. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt sich mit der Behandlung mit Apalutamid und ADT eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapierlevanten Nutzens in zentralen patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf für eine wirksame, die Erkrankung kontrollierende Behandlung.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Für den Wirkstoff Apalutamid soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen bei der Behandlung erwachsener Männer mit HRM0CRPC gemäß § 35a SGB V bewertet werden.

Die **Patientenpopulation** umfasst laut Anwendungsgebiet erwachsene Männer mit HRM0CRPC.

Die **Intervention** stellt Apalutamid dar, welches in Kombination mit einer konventionellen ADT zugelassen ist.

Die **zVT** wurde im Beratungsgespräch mit dem G-BA (1) wie folgt definiert:

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT

Janssen-Cilag folgt der Festlegung des G-BA zur zVT und wählt gemäß § 6 Absatz 2a der AM-NutzenV das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT aus.

Der G-BA hat in seinem Beschluss zu Apalutamid (BAnz AT 27.08.2019 B5) eine erneute Nutzenbewertung mit einer Frist zum 15.05.2020 gefordert. Für die erneute Nutzenbewertung soll ein Datenschnitt der Studie SPARTAN zum 1. Dezember 2019 durchgeführt werden. Die vorliegende Nutzenbewertung beinhaltet den vom G-BA geforderten Datenschnitt. Mit Beschluss vom 20.2.2020 hat der G-BA dem Antrag der Janssen-Cilag GmbH auf Fristverkürzung zur Vorlage des Dossiers am 1.4.2020 stattgegeben (16).

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden **patientenrelevante Endpunkte** im Anwendungsgebiet des Prostatakarzinoms betrachtet. Diese umfassen die Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Die in diesem Nutzendossier zur **Bewertung des Zusatznutzens patientenrelevanten Endpunkte** sind das *Gesamtüberleben*, das *Metastasenfreie Überleben*, die *Zeit bis zur Metastasierung*, die *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, die *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie*, die *EQ-5D VAS*, der *FACT-P*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, *Schwere unerwünschte Ereignisse Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid im Sinne des § 35a SGB V wird anhand einer **RCT** bewertet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der in diesem Dossier adressierten Fragestellung geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden daher wie folgt definiert.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für nutzenbewertungsrelevante Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Männer mit HRM0CRPC.	Population nicht wie definiert	Es handelt sich dabei um die Patientenpopulation laut Fachinformation von Apalutamid (17).
2	Intervention	Apalutamid in Kombination mit ADT (Dosierungsschema laut Fachinformation von Apalutamid)	Intervention nicht wie definiert (andere Dosierung, anderer Kombinationspartner)	Dosierung, Dosierungsschema und Kombinationspartner laut Fachinformation von Apalutamid (17).
3	Komparator	Konventionelle ADT	Komparator entspricht nicht der zVT	Es handelt sich um die zVT gemäß G-BA Beratungsgespräch und Beschlussfassung.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) wird berichtet	Es wird nicht mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt berichtet	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 G-BA VerFO bilden patientenrelevante Endpunkte u.a. eine Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität ab.
5	Studientyp	RCT	Studie ist keine RCT	Entsprechend § 5 Abs. 3 G-BA VerFO ist die Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten. (Evidenzklasse Ib).
6	Studiendauer	nicht eingeschränkt	-	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindestdauer nicht praktikabel ist.
7	Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder vergleichbare ausführliche Ergebnisdarstellung	Keine Primärpublikation, Review	Die Kriterien des CONSORT Statements sind mehrheitlich zu erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen (siehe Anforderungen der G-BA VerFO).

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
8	Sprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie.
ADT=Androgendeprivationstherapie, CONSORT=Gemeinsame Standards für die Beschreibung von Studien, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, HRM0CRPC= Hochrisiko nichtmetastasiertes kastrationsresistentes, Prostatakarzinom, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, VerfO=Verfahrensordnung, zVT=zweckmäßige Vergleichstherapie				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1.10, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchdatum: 09.03.2020). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und in der Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* nach relevanten Treffern gesucht. Für jede Datenbank wurde eine individuell adaptierte Suchstrategie unter Verwendung der spezifischen Thesauri und von Synonymen entwickelt. Die Suchstrategie wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst.

Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Intervention und Studientypen aufgebaut. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde der validierte und in der VerFO empfohlene *Wong-Filter* (18) verwendet, in *MEDLINE* zusätzlich der *Cochrane-Filter* (19). Die relevanten Publikationen wurden anschließend wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert.

Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die detaillierten Suchstrategien sind separat für die jeweilige Datenbank in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Zusätzlich zur bibliographischen Literaturrecherche wurden am 11.03.2020 Recherchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien zur Intervention Apalutamid indikationsunabhängig in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (WHO ICTRP) durchgeführt. Im *Arzneimittel-Informationssystem AMIS* und auf dem Clinical Data Suchportal der *European Medicines Agency (EMA)* erfolgte die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, also nach der Studie SPARTAN und dessen Identifier NCT01946204.

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Die detaillierten Suchstrategien sind für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dokumentiert. Gemäß der Anleitung in Abschnitt 4.2.3.3 ist eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategien für das Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nicht erforderlich.

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

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

Auf der Website des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Website des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Website immer

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

dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V wurde die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 18.03.2020). Als Suchbegriffe wurden der Wirkstoff- (Apalutamid) und der Handelsname (Erleada®) sowie die Produktbezeichnung (ARN-509, JNJ-56021927) in verschiedenen Schreibweisen verwendet. Außerdem wurde nach der bereits in der Studienregister-Recherche identifizierten Studie SPARTAN mit deren Namen und Identifier NCT01946204 gesucht. Im ersten Schritt wurden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgte wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nm-CRPC).

Relevante RCT werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-12 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliographische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für nutzenbewertungsrelevante Studien) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle

Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-13) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-5) durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand ihres Registereintrages auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-13) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-5) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-13) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F werden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene gemäß der vom G-BA oben beschriebenen Vorgaben extrahiert und dokumentiert. Diese werden dann zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien herangezogen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und Behandlern ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht und im Registerbericht verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, werden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung, ggf. auch von Interimsanalysen- und nachträglichen Änderungen, werden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Umsetzung des ITT-Prinzips, zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung des Endpunkts und sonstige, potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und niedrig. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1.10, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Apalutamid wird eine RCT zu Grunde gelegt. Somit erfolgt die Bewertung anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements in Anhang 4-E. Dazu werden Angaben zum genauen Studienziel, zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Intervention und die Charakteristika der Studienpopulation werden in Tabelle 4-14, Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1.10 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie SPARTAN werden folgende Baseline-Charakteristika dargestellt.

- **Demographische Charakteristika**
 - Alter und Altersgruppe
 - Abstammung
 - Region
 - Gewicht
 - Körpergröße

- **Klinische und krankheitsspezifische Charakteristika**
 - ECOG Performance Status
 - PSA-Verdopplungszeit (PSADT) (in Monaten)
 - Zeit seit primärer Diagnose bis zur Randomisierung (in Jahren)
 - Gleason-Score bei Diagnosestellung
 - Tumorstadium (T-Klassifikation) bei Diagnosestellung
 - Regionaler Lymphknotenbefall (N-Klassifikation) bei Diagnosestellung
 - Status der Metastasierung (M-Klassifikation) bei Diagnoseerstellung
 - Anzahl an vorangegangenen ADT
 - Gabe von knochenerhaltenden Substanzen (ja/ nein)

- Vorgeschichte einer Prostatakarzinom-bezogenen chirurgischen Intervention (ja/ nein)
- Art der chirurgischen Intervention (Prostatektomie, Orchiektomie, transurethrale Resektion der Prostata , andere)
- Vorgeschichte einer Strahlentherapie im Rahmen der kurativen Behandlung des Prostatakarzinoms (ja/ nein)
- Art der Strahlentherapie
- Vorgeschichte einer adjuvanten/ neoadjuvanten Chemotherapie (ja/ nein)
- **Baseline Laborwerte**
 - Baseline PSA [ng/mL]
 - Hämoglobin [g/L]
 - Laktatdehydrogenase [(%)]
 - Alkaline Phosphatase [U/L]
 - Testosteron [nmol/L]

4.2.5.2.2 Operationalisierung und Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben
 - Metastasenfreies Überleben (validiertes Surrogat)
- **Morbidität**
 - Zeit bis zur Metastasierung
 - Radiographisches Progressionsfreies Überleben
 - Zeit bis zur symptomatischen Progression
 - Zeit bis zu Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie
 - EQ-5D VAS
 - PSA-Ansprechrage
 - Zeit bis zur PSA-Progression
 - Zweites progressionsfreies Überleben
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - FACT-P

- **Verträglichkeit**

- Jegliche unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
- Unerwünschte Ereignisse assoziiert mit dem langzeigebrauch von ADT
(Aufgrund fehlender Relevanz für Fragestellung nicht Bestandteil dieses Moduls/dargestellt im CSR)

Im Folgenden werden die in diesem Dossier diskutierten Endpunkte entsprechend ihrer Patientenrelevanz für die einzelnen Endpunktkategorien dargestellt.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

4.2.5.2.2.1.1 Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung

In der Studie SPARTAN wird das *Gesamtüberleben (OS)* definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag. Patienten ohne Ereignis werden zum letzten erfassten Zeitpunkt, zu welchem sie noch am Leben waren, zensiert.

Patientenrelevanz

Das *OS* wird in der Studie SPARTAN als sekundärer Endpunkt erhoben. Die Gesamtüberlebenszeit gilt gemäß der AM-NutzenV unabhängig von der Indikation als patientenrelevant (AM-NutzenV § 5 Abs. 7). Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens des Patienten stellt ein herausragendes Therapieziel dar.

Darstellung/ Methodik

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt *OS* werden in einer Ereigniszeitanalyse dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

4.2.5.2.2.1.2 Metastatenfreies Überleben (MFS)

Operationalisierung

Das *Metastatenfreie Überleben (MFS)*, ein kombinierter Endpunkt aus den Ereignissen „Zeit bis zur Metastasierung“ und „Zeit bis zum Tod“, wird in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Evidenz einer *Blinded Independent Central Review* (BICR)-bestätigten radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfermetastase, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag. Bei der BICR-

Bestätigung handelt es sich um eine verblindete, unabhängige, zentrale Überprüfung der Progression, d. h. in diesem Fall der Fernmetastase, um Verzerrungspotenzialen vorzubeugen und eine einheitliche Bewertung zu garantieren (20). Patienten ohne Ereignis werden zum letzten bekannten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Sofern keine Behandlung nach der Visite zur Baseline erfolgte, werden diese Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung + 1 Tag zensiert.

Patientenrelevanz

Das *MFS* ist der primäre Endpunkt der Studie SPARTAN. Das im Endpunkt *MFS* erfasste Ereignis „Tod“ gilt gemäß der AM-NutzenV unabhängig der Indikation als patientenrelevant. Weiterhin zeigen Xie et al. in einer kürzlich veröffentlichten Studie, dass *MFS* im lokal begrenzten Stadium des Prostatakarzinoms ein starkes Surrogat darstellt (21).

In Abschnitt 4.5.4 dieses Moduls wird dargestellt, dass *MFS* auch im nicht-metastasierten Prostatakarzinom als validiertes Surrogat für den Endpunkt *OS* angesehen werden kann. Die Ergebnisse der in diesem Dossier vorgelegten Aktualisierung der Surrogatvalidierung demonstrieren, dass für den Endpunkt *MFS* in der Indikation nicht-metastasiertes Prostatakarzinom mit hoher Sicherheit eine Surrogateigenschaft für das Gesamtüberleben abgeleitet werden kann.

Darstellung/ Methodik

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt *MFS* werden in einer Ereigniszeitanalyse dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

4.2.5.2.2 Morbidität

4.2.5.2.2.1 Zeit bis zur Metastasierung

Operationalisierung

In der Studie SPARTAN wird der Endpunkt *Zeit bis zur Metastasierung (TTM)* definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz einer durch ein BICR-bestätigten, radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfernmetastase + 1 Tag (22). Bei der BICR-Bestätigung handelt es sich um eine verblindete, unabhängige, zentrale Überprüfung der Progression, d. h. in diesem Fall der Fernmetastase, um Verzerrungspotenzialen vorzubeugen und eine einheitliche Bewertung zu garantieren (20). Patienten ohne Ereignis werden zum letzten bekannten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Sofern keine Behandlung nach der Visite zur Baseline erfolgte, werden diese Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung + 1 Tag zensiert.

Patientenrelevanz

Das Auftreten von Fernmetastasen, erfasst durch den sekundären Endpunkt *TTM*, bedeutet in der Indikation des HRM0CRPC die zweite bedeutende Zäsur – nach dem Erhalt der Diagnose

unheilbares Prostatakarzinom – im Krankheitsverlauf des Patienten und stellt eine Eskalation der Erkrankung dar. Diese Eskalation bedeutet für den Patienten einen absehbaren Verlust einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise und geht einher mit dem absehbaren Auftreten erkrankungsbedingter Komplikationen und Beschwerden (23). Das Auftreten von Fernmetastasen markiert damit eine zu erwartende und damit in Konsequenz patientenrelevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Die bei metastasierten Patienten deutlich verkürzte Lebenserwartung bedingt zudem eine bewusste und belastende Auseinandersetzung mit dem absehbaren eigenen Tod. So zeigen exemplarische Daten aus dem *United States Surveillance, Epidemiology, and End Results Krebsregister* (SEER), dass Prostatakarzinompatienten mit einer lokoregionären Erkrankung nach der Entwicklung von Fernmetastasen eine signifikant erhöhte Sterblichkeit gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Fernmetastasen aufweisen. (21, 24, 25)

Weiterhin führt die Progression der Erkrankung in Form des erstmaligen Auftretens einer Fernmetastase regelhaft zu einer unmittelbaren Anpassung der Behandlung seitens des Arztes, ohne die absehbaren Folgen abzuwarten, mit dem Ziel, eine Verschlechterung des Gesundheitszustands hinauszuzögern. Die im metastasierten Erkrankungsstadium indizierte, aktiv erkrankungskontrollierende Therapie erfolgt, um einer zu erwartenden deutlichen Verschlechterung des Gesundheitszustandes entgegenzuwirken. Demzufolge beeinflusst die Entwicklung von Fernmetastasen das individuelle Behandlungsmanagement und damit die Therapiesteuerung, was als weiteres, unmittelbar wahrzunehmendes Ereignis dem Patienten die Eskalation der Erkrankung vor Augen führt.

Eine Verzögerung der zweiten Zäsur im Erkrankungsverlauf, d. h. die Verlängerung des Zeitraums bis zum ersten Auftreten einer Fernmetastase, ist gleichzusetzen mit einem verlangsamten Voranschreiten der Erkrankung. Hierdurch kann die mittelbare Aufrechterhaltung eines stabilen Erkrankungsstadiums erreicht werden, einem bedeutsamen, patientenrelevanten Behandlungsziel in dieser palliativen Erkrankungssituation.

Darstellung/ Methodik

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt *TTM* werden in einer Ereigniszeitanalyse dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

4.2.5.2.2.2 Radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)

Operationalisierung

Das *radiographische Progressionsfreie Überleben (rPFS)*, ein kombinierter Endpunkt aus den Ereignissen „Zeit bis zur lokoregionären Progression, Knochen- oder Weichteilfernmetastasierung“ und „Zeit bis zum Tod“, wird in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer BICR-bestätigten radiographischen Progression, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag. Bei der BICR-Bestätigung handelt es sich um eine verblindete, unabhängige, zentrale Überprüfung der

Progression, d. h. in diesem Fall ein lokoregionäres Fortschreiten der Erkrankung oder eine Fernmetastasierung, um Verzerrungspotenzialen vorzubeugen und eine einheitliche Bewertung zu garantieren (20). Da es sich um den radiographischen Nachweis einer Progression der Erkrankung handelt, wird für diesen – im Studienreport „*PFS*“ genannten – Endpunkt in diesem Dossier der Terminus *radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)* verwendet.

Die radiographische Progression wird anhand der *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) v1.1* Kriterien festgestellt, ergänzt um weitere Nachweiskriterien (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Dabei handelt es sich um eine Auflistung von definierten Regeln für die Bewertung von Weichteilmetastasen (fern und lokoregionär), welche das Ansprechen, die Stabilisierung und die Verschlechterung während einer Tumorerkrankung bestimmen. Für den Nachweis von neuauftretenden Knochenmetastasen mit einer Skelett- oder Knochenszintigraphie muss immer eine zweite bestätigende Diagnose durch eine Computer- oder Magnetresonanztomographie vorliegen. Patienten ohne Ereignis werden zum letzten bekannten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Sofern keine Behandlung nach der Visite zur Baseline erfolgte, werden diese Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung + 1 Tag zensiert.

Patientenrelevanz

In der Studie SPARTAN wird das *rPFS* als sekundärer, kombinierter Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität erhoben, um neben der Entwicklung von Fernmetastasen und dem Ereignis Tod auch den Einfluss einer lokoregionären Progression des Prostatakarzinoms zu erfassen.

Das Ereignis „Tod“ gilt gemäß der AM-NutzenV unabhängig von der Indikation als patientenrelevant.

Die Bedeutsamkeit eines verzögerten Auftretens von Fernmetastasen (M1 Stadium der Erkrankung gemäß TNM Klassifikation des Prostatakarzinoms) und damit einer Verzögerung der zweiten Zäsur im Erkrankungsverlauf lässt sich für diesen Endpunkt ebenso wie zuvor für den Endpunkt *TTM* dargestellt festhalten. Zudem stellt, neben der Entwicklung von Fernmetastasen, auch ein lokoregionäres Fortschreiten der Erkrankung bzw. die Bildung lokoregionärer Metastasen (N1 Stadium der Erkrankung gemäß TNM Klassifikation des Prostatakarzinoms) wichtige Parameter dar, welche für den behandelnden Arzt und den Patienten als Indikator für den Erfolg bzw. Misserfolg erkrankungskontrollierender Maßnahmen dienen und zu möglichen lokalen Interventionen führen können. Zur radiographischen Feststellung einer Progression der Erkrankung und den damit verbundenen bzw. abgeleiteten Konsequenzen beim Therapiemanagement werden in der Versorgungsrealität regelhaft bildgebende Verfahren (unter anderem Skelett- oder Knochenszintigraphie mit Technetium-99m, Computertomographie) herangezogen.

Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunktes *rPFS* in Nutzenbewertungsverfahren ist Gegenstand national wie international geführter, kontroverser Diskussionen. Auch im Plenum des G-BA bestehen unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der eigenständigen

Patientenrelevanz des Endpunktes *rPFS* (26). Als unstrittig kann jedoch die Bedeutung des Endpunkts innerhalb klinischer Studien zur Dokumentation des direkten Effekts einer Behandlung auf das Tumorwachstum unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik gelten. PFS wird von der European Medicines Agency (EMA) und der *US Food and Drug Administration* (FDA), neben der Heilungsrate und dem *Gesamtüberleben*, als einer der primären Studienendpunkte bei Studien zu Krebstherapien gefordert (27, 28). Aus den genannten Gründen wird das *rPFS* in diesem Dossier als unterstützende Evidenz herangezogen.

Darstellung/ Methodik

Die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts *rPFS* werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios zur Nutzenbewertung und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

4.2.5.2.2.3 Zeit bis zur symptomatischen Progression

Operationalisierung

Die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* in der Studie SPARTAN wird definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation eines der folgenden Ereignisse +1 Tag:

- Entwicklung eines skelettbezogenen Ereignisses (SRE) wie pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens.
- Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie.
- Entwicklung von klinisch signifikanten Symptomen aufgrund der lokoregionären Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Behandlung oder Strahlentherapie.

Patienten ohne Ereignis werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu welchem sie noch Event-frei sind.

Patientenrelevanz

Die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wird in der Studie SPARTAN als sekundärer Endpunkt erhoben und ist definiert durch die Einzelereignisse SRE, Schmerzprogression oder Verschlechterung krankheitsbedingter Symptome sowie durch die Entwicklung klinisch relevanter Symptome einer lokoregionären Tumorprogression, die einer Intervention bedürfen.

Die Relevanz des Endpunktes leitet sich zum einen aus der unmittelbaren Patientenrelevanz der im Folgenden aufgeführten, durch den Endpunkt abgebildeten Einzelereignisse ab. Zum anderen manifestiert sich das Prostatakarzinom regelhaft über die hier erhobenen Symptome. Sofern ein klinischer Progress auftritt, ist er mindestens mit einem der Einzelereignisse aus diesem kombinierten Endpunkt verbunden. Aus diesem Grund ermöglicht der Endpunkt *Zeit*

bis zur symptomatischen Progression eine ganzheitliche Betrachtung der Krankheitslast für die Patienten.

- SRE:

SRE betreffen den Patienten spürbar und beeinträchtigen unmittelbar den Gesundheitszustand, woraus Einschränkungen der gewohnten Lebensweise resultieren. (29, 30)

Eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE bedeutet eine Verringerung der Morbidität und ist somit unmittelbar patientenrelevant (26).

- Schmerzprogression oder Verschlimmerung der krankheitsbedingten Symptome, welche die Einleitung einer neuen systemischen Anti-Tumor-Therapie erfordern:

Im Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms können mittelfristig durch den Tumorprogress starke Schmerzen auftreten und eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes verursachen, die eine Anpassung des Therapieregimes für die Linderung erfordern. Ein Progress der Erkrankung (fern und lokoregionär) geht mit typischen Symptomen wie z. B. umfassende Knochenschmerzen, Taubheitsgefühl und Schwäche einher (31). Das Eintreten bzw. die Verschlimmerung von Schmerzen und/oder Symptomen ist direkt vom Patienten spürbar und damit unmittelbar patientenrelevant (32).

- Entwicklung klinisch signifikanter Symptome durch lokoregionäre Tumorprogression, die einen chirurgischen Eingriff oder Strahlentherapie erfordern:

Anzeichen eines lokoregionären Rezidivs sind u.a. die Beeinträchtigungen von harnableitenden Wegen (32). Diese gehen einher mit klinisch signifikanten Symptomen wie Bauchschmerzen, Schwierigkeiten beim Wasserlassen und Harnwegsinfektionen, die häufig eine medizinische Intervention wie z. B. das Legen eines Nephrostomie- oder Blasenkatheters durch einen chirurgischen Eingriff erfordern (33, 34). Eine Beeinträchtigung der harnableitenden Wege ist bei Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom zudem mit einer verschlechterten Prognose assoziiert (35). Aus den genannten Gründen, die eine spürbare Beeinträchtigung sowohl des Gesundheitszustands als auch der Lebensweise der Patienten bedeuten, ergibt sich die unmittelbare Patientenrelevanz.

Zusammenfassend ermöglicht demnach der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* die Beleuchtung individueller, patientenrelevanter Aspekte einer symptomatischen Progression. Gleichzeitig wird durch die gemeinsame Erfassung der unterschiedlichen Ausprägungen einer symptomatischen Progression die Komplexität der Symptomatik im vorliegenden Erkrankungsstadium dargestellt.

Darstellung/ Methodik

Die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios zur Nutzenbewertung und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

4.2.5.2.2.4 Zeit bis zu Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie*Operationalisierung*

Die *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* wird in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Dokumentation einer neuen zytotoxischen Chemotherapie für das Prostatakarzinom im CRF, die dem Patienten verabreicht wird + 1 Tag. Die Zeit bis zum Beginn der zytotoxischen Chemotherapie für Patienten, die keine zytotoxische Chemotherapie beginnen, wird zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Patientenrelevanz

Die *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* wird als sekundärer Endpunkt in der Studie SPARTAN erhoben. Der Beginn einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des HRM0CRPC bedeutet regulär einen gravierenden Einschnitt in das Leben der Patienten. Neben den physischen Belastungen, welche u.a. aus den Zyklen einer Chemotherapie resultieren, liegt ein besonderes Risiko in den potentiell auftretenden Nebenwirkungen, welche zwar selten in Erscheinung treten, jedoch bei Auftreten lebensbedrohliche Komplikation mit sich bringen können (36-38). Für Patienten, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs des fortgeschrittenen/ metastasierten Prostatakarzinoms befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, ist die Verzögerung der Behandlung mit einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie, die insbesondere mit myelosuppressiven Nebenwirkungen, sowie in der Regel mit einer intravenösen Applikation verbunden sein kann, von direkter Relevanz (39). Darüber hinaus stellen die mit der Chemotherapie verbundenen zahlreichen Behandlungs- und Kontrolltermine eine zusätzliche Belastung für den Patienten dar. Aus den genannten Gründen handelt es sich bei dem Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie um eine Therapieentscheidung, die einer besonderen Abwägung bedarf.

Darstellung/ Methodik

Die Ergebnisse des Endpunkts werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios zur Nutzenbewertung und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

4.2.5.2.2.5 Gesundheitszustand gemäß EQ-5D*Operationalisierung*

Der *EQ-5D* ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender und standardisierter Fragebogen. Es handelt sich um ein generisches Instrument der Selbsteinschätzung zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es werden fünf Dimensionen hinterfragt: Beweglichkeit/ Mobilität, für sich selbst sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/

körperliche Beschwerden, Angst/ Niedergeschlagenheit. Dabei hat jede Dimension drei Ausprägungen: 1 = keine Probleme, 2 = einige Probleme, 3 = schwerwiegende Probleme. Das Instrument besteht aus zwei Teilen; der Nutzwertskala und der *visuellen Analogskala (VAS)*.

Im Folgenden wird nur die VAS als patientenrelevanter Endpunkt berichtet: Die VAS ist wie ein Thermometer gestaltet, dessen Werte senkrecht angeordnet sind. Auf dieser Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen.

Die VAS des *EQ-5D* ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen (40).

Die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des *EQ-5D (VAS)* wird in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen einer minimalen klinisch relevanten Veränderung. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Patientenrelevanz

Der Gesundheitszustand wird als sekundärer Endpunkt in der Studie SPARTAN erhoben. Er gilt als patientenrelevanter Endpunkt, da er die Auswirkungen einer Intervention auf den Gesundheitszustand des Patienten direkt widerspiegelt. Der Gesundheitsstatus wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität herangezogen (41, 42).

Darstellung/Methodik

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß *EQ-5D (VAS)* werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen das Erreichen definierter MIDs das Ereignis definieren.

Eine klinisch relevante Differenz des Werts der *EQ-5D (VAS)* wurde von Pickard et al. in onkologischen Indikationen mit Hilfe eines ankerbasierten Verfahrens bestimmt, wobei sowohl der ECOG Performance Status als auch FACT-G-Quintile als Anker dienten (43). Während die MID bei der Validierung mit Hilfe des ECOG Performance Status bei 8 bis 12 Punkten lag, resultierte aus der Verwendung von FACT-G-Quintilen als Anker eine Spanne von 7 bis 10 Punkten.

Da die Beurteilung des ECOG Performance Status durch den behandelnden Arzt und nicht durch den Patienten selbst erfolgt, wird insbesondere die Validierung mittels des ebenfalls patientenberichteten Endpunkts FACT-G als relevant erachtet und folglich die Schwellenwerte 7 und 10 Punkten als Kriterien für eine klinisch relevante Veränderung des Gesundheitszustands herangezogen. Tatsächlich wurden diese beiden Schwellenwerte bereits in zahlreichen Nutzenbewertungen akzeptiert und für die vorliegende Analyse der Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung verwendet (41, 42).

4.2.5.2.2.2.6 PSA-Ansprechrates

Operationalisierung

Die *PSA-Ansprechrates* wird in der Studie SPARTAN definiert als Anteil an Probanden, die einen mindestens 50 %-igen Rückgang des PSA-Werts zum Baseline-Wert gemäß den Kriterien der *Prostate Cancer Working Group 2* (PCWG2) vorweisen.

Bei den PCWG2-Kriterien, handelt es sich um eine Weiterentwicklung der PCWG1-Konsensempfehlungen, definiert durch eine Expertengruppe, welche die Herausforderungen bei der Durchführung von klinischen Studien zum fortgeschrittenen Prostatakrebs – trotz Testosteronwerten im Kastrationsbereich – adressieren und deren Inhalte auf das ganze klinische Spektrum dieser Entität angewendet werden können. Dabei werden unter anderem auch Standards für die Anwendung des PSA-Werts definiert. Ab einer Ansprechrates von einem mindestens 50 %-igen PSA-Rückgang im Vergleich zur Baseline wird gemäß PCWG2-Kriterien von einem partiellen Ansprechen ausgegangen. (44-47)

Patientenrelevanz

Ein Ansprechen auf die Therapie wird u.a. definiert durch den Endpunkt *PSA-Ansprechrates*, welcher gleichnamig in der Studie SPARTAN erhoben wird. Es ist bekannt, dass der PSA-Wert und insbesondere die darüber ermittelte PSA-Dynamik das Ausmaß der Tumorerkrankung bei Patienten mit einem CRPC reflektiert (48). Prognostische Modelle inkludieren den PSA-Wert auch als unabhängigen prognostischen Marker für die Gesamtmortalität (49-51). Auch dient der PSA-Wert als Biomarker bei Patienten mit Prostatakarzinom (52) und wird sowohl prognostisch als auch im Kontext der Therapieentscheidung im klinischen Alltag herangezogen (8, 31, 53). Neben der Eignung des PSA-Wertes zur Therapieplanung und Verlaufskontrolle muss außerdem berücksichtigt werden, dass der Biomarker eine einfach verständliche, klinisch relevante Information für den Patienten bzgl. seines Krankheitsverlaufes darstellt (53, 54).

Aufgrund der oben genannten Kriterien, insbesondere auf Basis der Aussagekraft hinsichtlich der Therapiewirksamkeit, wird dieser Endpunkt als unterstützende Evidenz, ohne eigenständige Patientenrelevanz, herangezogen.

Darstellung/Methodik

Die Ergebnisse des Endpunktes *PSA-Ansprechrates* werden ursprünglich als Rate angegeben. Zusätzlich werden zeitadjustierte Analysen dargestellt. Hazard Ratios zur Nutzenbewertung und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

4.2.5.2.2.2.7 Zeit bis zur PSA-Progression

Operationalisierung

Die *Zeit bis zur PSA-Progression* wird in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Kriterien gemäß PCWG2 für eine PSA-Progression.

Patientenrelevanz

Die biochemische Progression der Erkrankung wird definiert als *PSA-Progression* und als gleichnamiger Endpunkt in der Studie SPARTAN erhoben. Entgegen der *PSA-Ansprechrates*, welche sich auf die Wirksamkeit der Therapie bezieht, dient die *PSA-Progression* in der Studie SPARTAN zur biochemischen Feststellung des Fortschreitens der Erkrankung und ist damit ein erster Marker eines möglichen beginnenden Therapieversagens.

Vergleichbar zur *PSA-Ansprechrates* wird dieser Endpunkt als unterstützende Evidenz, ohne eigenständige Patientenrelevanz, herangezogen.

Darstellung/Methodik

Die Ergebnisse des Endpunkts werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios zur Nutzenbewertung und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

4.2.5.2.2.2.8 Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2)*Operationalisierung*

Das *zweite Progressionsfreie Überleben (PFS2)* wird in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten, durch den Prüfarzt dokumentierten Progression (PSA, radiographisch, symptomatisch, oder jegliche Kombination) +1 Tag während der ersten nachfolgenden Anti-Tumortherapie oder Tod (aus jeglichem Grund) vor dem Start einer zweiten nachfolgenden Anti-Tumortherapie. Patienten ohne ein dokumentiertes Ereignis werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie als progressionsfrei unter der ersten Folgetherapie gelten, oder zum Todeszeitpunkt zensiert.

Patientenrelevanz

Das *PFS2* wird als explorativer Endpunkt in der Studie SPARTAN dargestellt und gibt erste Hinweise darauf, ob die Wirksamkeit der im Studiensetting applizierten Folgetherapien hinsichtlich einer weiteren Progression von der frühen Therapie mit Apalutamid beeinflusst wird. Auf Basis dieser Informationen können erste Rückschlüsse gezogen werden, welchen Einfluss der frühe Start mit innovativen, potenten Substanzen wie Apalutamid auf den Erfolg der gesamten Therapiestrategie hat, da der frühe Einsatz wiederum Auswirkungen auf spätere Therapieoptionen im Prostatakarzinom mit sich bringen könnte. Daher wird dieser Endpunkt unterstützend, jedoch ohne eigenständige Patientenrelevanz herangezogen.

Darstellung/ Methodik

Die Ergebnisse des kombinierten Endpunktes *PFS2* werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios zur Nutzenbewertung und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.2.5.2.2.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P

Operationalisierung

Der Fragebogen *FACT-P* setzt sich aus 5 Subskalen zusammen: 4 Subskalen des generischen Teils des Fragebogens (*FACT-G*), der das physische Wohlbefinden (*Physical Well-Being, PWB*), das soziale Wohlbefinden (*Social/ Family Well-Being, SFWB*), das funktionale Wohlbefinden (*Functional Well-Being, FWB*) und das emotionale Wohlbefinden (*Emotional Well-Being, EWB*) umfasst, sowie eine Prostatakarzinom-spezifische Subskala (*Prostate Cancer Subscale, PCS*) (55). Der *FACT-P* Fragebogen ist mehrfach validiert und zeigt eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf der Erkrankung. Die international bevorzugt eingesetzte Version ist Version 4, dessen Methodik im Manual des *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System* beschrieben ist und in der Studie SPARTAN eingesetzt wird (14, 56).

In der Studie SPARTAN wird der *FACT-P* Fragebogen als Ganzes (*FACT-P Total*) und in seinen 5 Subskalen (*PWB, SFWB, EWB, FWB* und *PCS*) ausgewertet. Zusätzlich werden die schmerzbedingte Subskala (*Pain Related Subscale, PRS* - bestehend aus drei Schmerzfragen aus *PCS* und einer Schmerzfrage aus *PWB*), der *Trial-Outcome-Index (TOI)*; bestehend aus *PWB* mit *FWB* und *PCS*) und der *FACT-G*, eine indikationsübergreifende Form des *FACT-P* (*FACT-P* ohne *PCS*) dargestellt. (14)

Die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Endpunkts wird in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen einer minimalen klinisch relevanten Veränderung. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Patientenrelevanz

Zur Beurteilung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird in der Studie SPARTAN der patientenberichtete *FACT-P* Fragebogen eingesetzt. Das Instrument wird international zur Evaluation der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Männern, die sich einer Prostatakarzinom-Therapie unterziehen, eingesetzt (57). Der *FACT-P* als Maß der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevant anerkannt (26). Bewertet wird, wie sich der Patient fühlt und wie er seine Funktionen/ Aktivitäten des täglichen Lebens wahrnimmt. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität gilt per Definition als patientenrelevant (§ 5 Abs. 2, Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA).

Ähnlich wie die Morbidität aus verschiedenen Symptomen bestehen kann, umfasst das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch verschiedene Domänen, die in den Subskalen abgebildet werden. Die Subskalen des *FACT-G* stellen daher wichtige Domänen im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Jede einzelne Domäne kann als

patientenrelevant und valide hinsichtlich ihrer Aussagekraft zu einem Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angesehen werde

Darstellung/ Methodik

Dargestellt werden die Skalen jeweils als Zeit bis zur Verbesserung bzw. bis zur Verschlechterung. Definiert ist dies als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt, an dem die Veränderung eines Scores im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline einen gewissen klinisch relevanten Schwellenwert erreicht (MID).

Die Ergebnisse der acht Einzelkomponenten und des *FACT-P Total* werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen das Erreichen definierter MIDs das Ereignis bestimmen. Folgende MIDs werden dabei verwendet:

Die MID für die Analyse des *FACT-P Total* von 10 Punkten entspricht der bereits in anderen Verfahren zum Prostatakarzinom anerkannten MID (58) und wurde in der Studie Cella et al. 2009 untersucht (59).

Die MID für die Subklassen *PWB*, *SFWB*, *EWB*, *FWB* und *PCS* (jeweils 3 Punkte) wurden ebenfalls in anderen Verfahren zum Prostatakarzinom anerkannt (58) und in der Studie von Webster, Cella et Yost 2003 untersucht (56).

Die MIDs für die Prostata-spezifische Subskala *PRS* (2 Punkte und 3 Punkte) wurden in der Studie Cella et al. 2009 untersucht.

Die MIDs des *TOI* (5 bis 9 Punkte) wurden in der Studie Cella et al. 2009 untersucht (59). Im vorliegenden Dossier werden deshalb die MIDs 5, 6 und 9 ausgewertet.

Die zwei MIDs für die Kategorie *FACT-G* 5 bis 7 Punkte wurden in der Studie Cella et al., 2002 und die MID von 9 Punkten in der Studie Cella et al., 2002 untersucht (60). In Verfahren anderer onkologischer Indikationen wurde eine MID-Range von 5-7 akzeptiert (26). Im vorliegenden Dossier werden deshalb die MIDs 5, 7 und 9 ausgewertet.

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

Operationalisierung

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE) erfolgt nach den internationalen Standards und ist somit validiert. Bei der Kodierung der UE werden Bezeichnungen gemäß des *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Coding Systems* (Version 19.1) verwendet. Die Klassifizierung der Schweregrade der UE (Grade 1-5) erfolgt nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE; Version 4.03)* des *National Cancer Institute (NCI)*.

Die Verträglichkeit der Therapie wird in Form von UE, unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation, operationalisiert. Diese unter Behandlung auftretenden UE (Treatment-Emergent Adverse Events) sind Ereignisse, die bei oder nach der

ersten Gabe bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Behandlungsmedikation auftreten oder sich verschlimmern. Zur transparenten Darstellung der Verträglichkeit werden UE auf Ebene der nach MedDRA kodierten *System Organ Classes* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) dargestellt. Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 20.0 von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt.

Die Darstellung der UE erfolgt zunächst in den Hauptkategorien der Verträglichkeit *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*. Weiterführend erfolgt eine Darstellung der Verträglichkeit auf der Ebene der SOC und PT. Die in diesem Dossier festgelegten Schwellenwerte für eine Darstellung der SOC und PT folgen den in Abschnitt 4.3.1 definierten Anforderungen, wodurch *Jegliche UE* als Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, berichtet werden. Für *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) und *Schwerwiegende UE* erfolgt die Berichterstattung von Ereignissen, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Zusätzlich werden alle Ereignisse berichtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Für die Studie SPARTAN, für die insgesamt 1207 Patienten in einem Randomisierungsverhältnis von 2:1 eingeschlossen wurden, bedeuten diese Schwellenwerte, dass *Jegliche UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie *Schwerwiegende UE* dann dargestellt werden, wenn ein Event bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Arm dokumentiert ist. Bei *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*, erfolgt eine vollständige Darstellung ohne Schwellenwert.

UE von speziellem Interesse sind in der Zulassungsstudie von Apalutamid präspezifiziert, basierend auf der MedDRA Version 19.1. Die meisten *UE von speziellem Interesse* beruhen auf den *Standardized MedDRA Queries* (SMQ), sofern diese jedoch nicht existieren, wird eine Zusammenstellung an PTs, welche das Ereignis widerspiegeln und präspezifiziert im SAP aufzufinden sind, zur Extraktion und Analyse herangezogen. Die *UE von speziellem Interesse* werden ebenfalls hinsichtlich der Hauptgruppen *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* analysiert und tabellarisch dargestellt (2-4). Die Darstellung der *UE von speziellem Interesse* erfolgt, gemäß den in Abschnitt 4.3.1 definierten Anforderungen, unabhängig von der Häufigkeit der Ereignisse.

Ebenfalls wurden UE, die mit dem Langzeitgebrauch von ADT verbunden sind, in der Studie SPARTAN spezifisch erhoben, da eine ADT-Therapie u.a. mit kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes und kognitiven Defiziten assoziiert wird. In diesem Dossier wird auf die detaillierte Darstellung dieser UE verzichtet, da sie klinisch einen primären Bezug zur ADT haben, welche in beiden Behandlungsarmen der Studie SPARTAN gegeben ist. Zudem zeigten sich keine relevanten Unterschiede in beiden Behandlungsarmen. (11)

Patientenrelevanz

Die Vermeidung von Nebenwirkungen gilt gemäß der AM-NutzenV unabhängig der Indikation als patientenrelevant (AM-NutzenV §5 Abs. 7). Neben der Schwere und der Häufigkeit von UE sind auch die Behandelbarkeit und Reversibilität von UE patientenrelevant.

Darstellung/Methodik

Die Ergebnisse der UE zur Verträglichkeit werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios zur Nutzenbewertung und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

4.2.5.2.3 Darstellung der Endpunkte im Dossier

Die nachstehende Tabelle 4-6 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die in diesem Dossier präsentierten Endpunkte sowie deren Darstellung.

Tabelle 4-6: Darstellung der Endpunkte im Dossier

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS) ^c	Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag.	Hazard Ratio (HR) Kaplan-Meier-Kurve
Metastasenfreies Überleben (MFS) ^d	Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz einer BICR-bestätigten radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfermetastase, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag.	Hazard Ratio (HR) Kaplan-Meier-Kurve
Morbidität		
Zeit bis zur Metastasierung (TTM) ^d	Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz einer BICR-bestätigten radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfermetastase + 1 Tag.	Hazard Ratio (HR) Kaplan-Meier-Kurve
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^d	Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer BICR-bestätigten radiographischen Progression, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag.	Hazard Ratio (HR) Kaplan-Meier-Kurve
Zeit bis zur symptomatischen Progression ^c	Zeit bis zur symptomatischen Progression ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Dokumentation eines Fallberichtes der folgenden Ereignisse + 1 Tag:	Hazard Ratio (HR) Kaplan-Meier-Kurve

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
	<p>SRE d. h. pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks, chirurgische Behandlung oder Strahlentherapie bei Knochen.</p> <p>Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie.</p> <p>Entwicklung von klinisch signifikanten Symptomen aufgrund der lokoregionären Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Behandlung oder Strahlentherapie.</p>	
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie^c	Zeit von der Randomisierung bis zur Dokumentation einer neuen zytotoxischen Chemotherapie+ 1 Tag.	Hazard Ratio (HR) Kaplan-Meier-Kurve
PSA-Ansprechrates^d	<p>Anteil an Probanden, die einen mindestens 50 %-igen Rückgang des PSA-Werts zum Baseline Wert gemäß den Kriterien der PCWG2 vorweisen.</p> <p>Zeit bis zum PSA-Ansprechen.</p>	<p>Relatives Risiko (RR) Kaplan-Meier-Kurve</p> <p>Hazard Ratio (HR)</p>
Zeit bis zur PSA-Progression^d	Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Eintritt der Kriterien gemäß PCWG2 für eine PSA-Progression +1 Tag.	Hazard Ratio (HR) Kaplan-Meier-Kurve
Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2)^c	Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Dokumentation einer Progression (PSA, radiographisch, symptomatisch, oder jegliche Kombination) unter der ersten Folgetherapie beurteilt durch den Prüfarzt, oder Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag.	<ul style="list-style-type: none"> • Hazard Ratio (HR) • Kaplan-Meier-Kurve
EQ-5D (VAS)^c	<p>Zeit bis zur</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verschlechterung der EQ-5D VAS^a - Verbesserung der EQ-5D VAS^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Hazard Ratio (HR) • Odds Ratio (OR) • Relatives Risiko (RR) • Risikodifferenz (RD) • Kaplan-Meier-Kurve <p>MID: 7 und 10 Punkte</p>

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P^c		
FACT-P Total	Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P ^a Verbesserung des FACT-P ^a	Hazard Ratio (HR) Odds Ratio (OR) Relatives Risiko (RR) Risikodifferenz (RD) Kaplan-Meier-Kurve MID: 10 Punkte
FACT-P Subskalen Physisches Wohlbefinden (PWB) Soziales/ Familiäres Wohlbefinden (SWFB) Emotionales Wohlbefinden (EWB) Funktionales Wohlbefinden (FWB) Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS)	Zeit bis zum Ereignis: Verschlechterung des PWB ^a Verbesserung des PWB ^a Verschlechterung des SFWB ^a Verbesserung des SFWB ^a Verschlechterung des EWB ^a Verbesserung des EWB ^a Verschlechterung des FWB ^a Verbesserung des FWB ^a Verschlechterung PCS ^a Verbesserung PCS ^a	Hazard Ratio (HR) Odds Ratio (OR) Relatives Risiko (RR) Risikodifferenz (RD) Kaplan-Meier-Kurve MID: 3 Punkte
Schmerzbedingte Subskala (PRS)	Zeit bis zum Ereignis: Verschlechterung PRS ^a Verbesserung PRS ^a	Hazard Ratio (HR) Odds Ratio (OR) Relatives Risiko (RR) Risikodifferenz (RD) Kaplan-Meier-Kurve MID: 2 Punkte und 3 Punkte
Trial-Outcome-Index (TOI)	Zeit bis zum Ereignis: Verschlechterung TOI ^a Verbesserung TOI ^a	Hazard Ratio (HR) Odds Ratio (OR) Relatives Risiko (RR) Risikodifferenz (RD) Kaplan-Meier-Kurve MID: 5, 6 und 9 Punkte
FACT-G	Zeit bis zum Ereignis: Verschlechterung FACT-G ^a Verbesserung FACT-G ^a	Hazard Ratio (HR) Odds Ratio (OR) Relatives Risiko (RR) Risikodifferenz (RD) Kaplan-Meier-Kurve MID: 5, 7 und 9 Punkte

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse ^c		
Jegliche UE Schwerwiegende UE Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	Zeit bis zum ersten Ereignis	Hazard Ratio (HR) Odds Ratio (OR) Relatives Risiko (RR) Risikodifferenz (RD) Kaplan-Meier-Kurve
UE auf Ebene SOC und PT für folgende Kategorien ^b : Jegliche UE, Ereignisse die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind Schwerwiegende UE, Ereignisse die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Ereignisse die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert	Zeit bis zum ersten Ereignis	Hazard Ratio (HR) Odds Ratio (OR) Relatives Risiko (RR) Risikodifferenz (RD)
UE von speziellem Interesse gemäß Studienprotokoll: Hautausschlag Stürze Frakturen Schlaganfall Hypothyreose	Zeit bis zum ersten Ereignis	Hazard Ratio (HR) Odds Ratio (OR) Relatives Risiko (RR) Risikodifferenz (RD)
Betrachtung der UE von speziellem Interesse über alle Hauptkategorien der Verträglichkeit: Jegliche UE Schwerwiegende UE Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen		Hazard Ratio (HR)

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
<p>BICR= Blinded Independent Central Review, FACT-P/G= Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Prostata/Generell, MID=Minimal important difference, OR=Odds Ratio, OS=Overall Survival, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, VAS=Visuelle Analogskala</p> <p>a: Gegenüber dem erhobenen Wert zur Baseline.</p> <p>b: Zusätzlich erfolgt die Darstellung für alle Ereignisse der <i>Jegliche UE, Schwerwiegende UE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.</p> <p>c: Ergebnisse zum Endpunkt wurde über alle drei Datenschnitte erhoben (Für den Endpunkt OS werden Ergebnisse von insgesamt drei Datenschnitten präsentiert: Primäre Analyse: 19.05.2017, Zweite Interimsanalyse: 01.02.2019, Dezember Datenschnitt: 01.12.2019).</p> <p>d: Ergebnisse zum Endpunkt für den primären Datenschnitt d.h. Primäre Analyse: 19.05.2017, da nach Erreichen des primären Endpunkts und Entblindung der Studie keine weitere Erhebung dieses Endpunktes erfolgte und somit keine weiteren Datenpunkte zur Verfügung stehen.</p>		

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Die in diesem Dossier aufgeführten Analysen werden für die Kategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis der ITT-Population und für die Verträglichkeit auf Basis der Safety-Population durchgeführt. Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu der eingesetzten statistischen Methodik.

Nahezu alle Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität sind als „Zeit bis zum Eintreten eines definierten Ereignisses“ definiert und werden mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Um den unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen Rechnung zu tragen, wird bei dem binären Endpunkt *PSA-Ansprechrates*, neben der eigentlichen Berechnung des RR, als zeitadjustierte Analyse das HR berechnet und in diesem Dossier angegeben.

In allen Endpunktkategorien werden Kaplan-Meier Kurven mit der Angabe zur Anzahl Patienten unter Risiko sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses mittels der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

Für die **primäre Analyse und zweite Interimsanalyse** werden Hazard Ratios mit zugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen mit einem stratifizierten Cox-Modell für proportionale Hazards berechnet. Die 95 %-KI und p-Werte geeigneter zweiseitiger statistischer Tests werden mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Es wird stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein) sowie nach Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Bei den Analysen zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und mit log-rank Tests verglichen. Wenn nicht anders angegeben, werden Patienten ohne Ereignis zum letzten erfassten Zeitpunkt (für definierte Endpunkte +1 Tag) zensiert. Diese Analysemethoden gelten für die Endpunkte *OS, TTM, MFS, rPFS, Zeit bis zur symptomatischen Progression, Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, EQ-5D (VAS), Zeit bis zur PSA-Progression, PFS2* und *FACT-P*. Für den Endpunkt *PSA-Ansprechrates* wird die zeitadjustierte Analyse ebenfalls mit einem Cox-Modell wie oben beschrieben berechnet.

Zur Bewertung der klinischen Relevanz werden bereits validierte und etablierte MIDs sowohl für die Auswertung der Morbidität mittels des *EQ-5D (VAS)* und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Form des *FACT-P* herangezogen.

Bei den in diesem Dossier aufgeführten Analysen für die Kategorie Verträglichkeit werden für die **primäre Analyse und zweite Interimsanalyse** die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berechnet.

Diese Effektmaße sind bei unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten in den Studienarmen allerdings als verzerrt anzusehen. Verzerrungspotential besteht dabei bezüglich der Behandlungsdauer, welche sich in der Gruppe Apalutamid und ADT länger darstellt als in der Gruppe Placebo und ADT (siehe Tabelle 4-7). Eine adäquate Berücksichtigung der Unterschiede bei den Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen Interventions- und Kontrollarm durch die Verwendung von Ereigniszeitanalysen ist somit notwendig.

Tabelle 4-7: Mediane Behandlungsdauer in Monaten je Datenschnitt in der Studie SPARTAN

Datenschnitt	Apalutamid+ADT	Placebo+ADT
Primäre Analyse	16,92	11,17
Zweite Interimsanalyse	31,44	11,48
Dezember Datenschnitt	32,85	11,48
ADT=Androgendeprivationstherapie Quelle: (2-4)		

Daher werden bei der Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte zeitadjustierte Analysen unter Verwendung eines Cox Proportional Hazard-Modells durchgeführt. Für die **primäre Analyse und zweite Interimsanalyse** werden Hazard Ratios mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert berichtet. Die Berechnungen erfolgen stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Zur Interpretation der Ergebnisse werden für die **primäre Analyse und zweite Interimsanalyse** ausschließlich das HR und der dazugehörige p-Wert herangezogen.

Sensitivitätsanalysen zu bestimmten Endpunkten finden sich in Abschnitt 4.2.5.4. Die durchgeführten Subgruppenanalysen werden in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben

Bei der Analyse der Verträglichkeitsendpunkte werden über alle Datenschnitte hinweg gemäß SAP alle Ereignisse, die bis einschließlich 28 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation aufgetreten sind, als mögliches, therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Events; TEAE) berücksichtigt. Ereignisse, welche nach 28 Tagen oder später auftreten, werden zensiert. Für die in diesem Dossier dargestellte **primäre Analyse** ergibt sich daraus eine methodische Abweichung zu der im ersten Dossier zur Nutzenbewertung von Apalutamid angewandten Vorgehensweise, da dort für die Analyse der Verträglichkeit auf SOC und PT Ereignisse berücksichtigt wurden, die bis einschließlich 30

Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation aufgetreten sind (61). Diese im vorliegenden Dossier für die primäre Analyse vollzogene Harmonisierung der Analyse der Verträglichkeit auf SOC und PT Ebene führt unter Berücksichtigung der zeitadjustierten Analysen in keinem Verträglichkeitsendpunkt zu einer im Vergleich zur ersten Nutzenbewertung abweichenden Bewertung hinsichtlich statistisch signifikant gehäuften unerwünschten Ereignissen.

Für die noch laufende Studie SPARTAN erfolgt fortlaufend ein Monitoring der Studienzentren gemäß Good Clinical Practice zur Sicherstellung der Qualität und Integrität des Studienprozesses. Innerhalb dieses Monitoring-Prozesses erfolgt unter anderem zur Plausibilitätsprüfung ein Abgleich von in der Studie SPARTAN dokumentierten Unerwünschten Ereignissen mit den übrigen am Studienzentrum vorliegenden medizinischen Aufzeichnungen, um mögliche Inkonsistenzen im Datensatz zu bereinigen und höchstmögliche Datenqualität sicherzustellen. Das fortlaufend zwischen den Datenschnitten erfolgte Datenmonitoring und die dabei durchgeführten Bereinigungen können dazu führen, dass beim Vergleich der Datenschnitte untereinander minimale Abweichungen in den zeitadjustierten Analysen zu erkennen sind, auch wenn sich Ereignisraten nicht verändern. Dies tritt dann auf, wenn beispielsweise eine Korrektur des erstmaligen Auftretens eines UE durchgeführt wurde. Tabelle 4-8 zeigt eine Übersicht über die erfolgten Bereinigungen während des Datenmonitorings der Studie SPARTAN.

Tabelle 4-8: Übersicht Datenbereinigung der Studie SPARTAN

Maßnahme	Anzahl
UE Term korrigiert	15
Bereinigung von Duplikaten	13
Korrektur der medizinischen Dokumentation	8
Konsolidierung von UE zu einem Term	5
Korrektur des erstmaligen UE Zeitpunkts	40
Korrektur Dokumentationsfehler	1
Datenbereinigung, sonstiges	13
Total	95
UE=Unerwünschte Ereignisse	

4.2.5.2.4.1 Besonderheiten beim Dezember Datenschnitt

Wie dem Statistischen Analyseplan zu entnehmen ist, liegt der Studie SPARTAN zur formalen Hypothesentestung gemäß Protokoll ein präspezifiziertes, hierarchisches Testverfahren zugrunde, um die statistische Signifikanz des primären Endpunkts *MFS* und der fünf sekundären Endpunkte *OS*, *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie*, *rPFS* sowie *TTM* zu testen. Die präspezifizierte Alpha-Spending Funktion ermöglicht eine formelle Hypothesentestung zum Endpunkt *OS* zu zwei prospektiv geplanten Interimsanalysen, d.h. der primären Analyse sowie der zweiten

Interimsanalyse, sowie perspektivisch zur finalen Analyse unter angemessener Kontrolle des Typ I Fehlers (auch α -Fehler). Da die für die Hypothesentestung zum Endpunkt OS im SAP präspezifizierten Schwellenwerte, ausgedrückt als p-Werte, zu beiden Interimsanalysen nicht unterschritten wurden, ist eine dritte und letzte formelle statistische Testung des *Gesamtüberlebens* zum Zeitpunkt der finalen Analyse unter Berücksichtigung der zuvor genannten Alpha-Spending Funktion vorgesehen. Die präspezifizierte finale Analyse wird ereignisgesteuert durchgeführt, wenn 427 OS Events eingetreten sind, um mit einer Power von 80 % eine Risikoreduktion von 25 % in den Endpunkten OS und *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* festzustellen.

An die Beschlussfassung des G-BA vom 01. August 2019 und die dazugehörige Befristung des Nutzenbeschlusses ist die Auflage gebunden, einen weiteren Datenschnitt zur Studie SPARTAN mit einem CCO zum 1. Dezember 2019 durchzuführen und die Ergebnisse zur Neubewertung vorzulegen. Der in diesem Dossier von Janssen dargestellte Dezember Datenschnitt ist Konsequenz dieser Auflage, um die im G-BA bestehenden Unsicherheiten hinsichtlich des Zusatznutzens abschließend auszuräumen. Da die vom G-BA angeforderte Analyse nicht Teil des zuvor genannten formalen Testverfahrens ist, wird bei der Analyse der Daten des Dezember Datenschnitts auf die formale Hypothesentestung und damit Angabe von p-Werten verzichtet. Durch die Angabe der 95 %-Konfidenzintervalle der Effektschätzer bleibt die Aussagekraft der Daten und Bewertung der statistischen Signifikanz für die Nutzenbewertung vollständig erhalten.

Für den **Dezember Datenschnitt** liegen daher Hazard Ratios mit zugehörigem Konfidenzintervall zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen vor, die mit einem stratifizierten Cox-Modell für proportionale Hazards berechnet sind. Die Stratifizierungsfaktoren sind in Konsistenz mit Studienprotokoll und dem SAP PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein) sowie die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Bei den Analysen zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Wenn nicht anders angegeben, werden Patienten ohne Ereignis zum letzten erfassten Zeitpunkt (für definierte Endpunkte +1 Tag) zensiert.

Bei den für den Dezember Datenschnitt aufgeführten Analysen für die Kategorie Verträglichkeit werden die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95 %-KI mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet und nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren stratifiziert. Um der unterschiedlichen Behandlungsdauer der beiden Behandlungsgruppen Rechnung zu tragen, werden bei der Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte zeitadjustierte Analysen unter Verwendung eines Cox Proportional Hazard-Modells durchgeführt und Hazard Ratios mit zugehörigem 95 %-KI berechnet. Die Berechnungen erfolgen stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren.

Zur Interpretation der Ergebnisse wird für den Dezember Datenschnitt sowohl für die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch für Verträglichkeitsendpunkte ausschließlich das HR mit zugehörigem 95 %-KI herangezogen.

Für die Einordnung der statistischen Signifikanz hinsichtlich der Unterschiede in den beobachteten Studienarmen werden die Ergebnisse der Effektmaße sowie die 95 %-KI des Dezember Datenschnitts herangezogen. Das 95 %-KI ist dabei so konstruiert, dass es den wahren Behandlungseffekt mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % überdeckt. Für relative Effektschätzer wie RR, OR oder HR bedeutet dies, dass ein signifikantes Ergebnis vorliegt, wenn das 95 %-Konfidenzintervall den Wert 1 nicht miteinschließt. Für die Risikodifferenz liegt ein signifikantes Ergebnis vor, wenn der Wert 0 außerhalb des Konfidenzintervalls liegt.

Analysierte Patientengruppen

Die Studie SPARTAN ist eine multizentrische, multinationale Studie, die in 332 Zentren in 26 Ländern in Europa, Russland, Asien, Australien, Neuseeland, Kanada und den USA durchgeführt worden ist. Mit Hilfe eines *Interactive Voice Response Systems* (IVRS) wurden unter einer stratifizierten Randomisierung im Verhältnis 2:1 final 1207 Patienten in die Studie eingeschlossen (N=1207). Alle randomisierten Patienten haben mindestens eine Behandlung (Intervention oder Kontrolle) erhalten. Um eine akkurate und konsistente Bestimmung der PSADT sicherzustellen, wurde ebenfalls mittels eines IVRS die PSADT Kalkulationen erstellt, basierend auf den PSA-Werten, welche von den Studienzentren vor Randomisierung ermittelt wurden. (22)

Für die Analysen der Studie SPARTAN sind folgende Patientenpopulationen definiert:

- Die ITT-Population (N=1207) beinhaltet alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der geplanten Behandlung ausgewertet, unabhängig davon, ob eine tatsächliche Behandlung erfolgte. Die ITT-Population wird herangezogen für die Analyse der Wirksamkeit sowie für alle Analysen zu Patientencharakteristika.
- Die Safety-Population (N=1201) beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens einmal eine Prüfmedikation erhalten haben. Diese Gruppe wird für die Analyse der Verträglichkeit herangezogen.

Zur transparenten Darstellung des Patientenflusses und der analysierten Patientenpopulationen wird auf das Flow Chart (Anhang 4-E) verwiesen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (SPARTAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt MFS

In der primären Analyse des Endpunkts *MFS* wird ein stratifiziertes Cox-Modell und ein stratifizierter Log-Rank Test durchgeführt; stratifiziert wird nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), nach Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein) sowie nach Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Für die primäre stratifizierte Analyse von *MFS* werden Patienten ohne Fernmetastasen und ohne Eintritt des Todes zum letzten Zeitpunkt der Tumorkontrolle gemäß US regulatorischer Leitlinien der Zensierung zensiert (bzw. sofern keine Tumorkontrolle nach der Baseline-Visite erfolgte, zum Zeitpunkt der Randomisierung). Gleichmaßen wird eine stratifizierte Analyse gemäß Ex-US regulatorischer Leitlinien der Zensierung durchgeführt. Das bedeutet für Patienten, welche während der Nachbeobachtungszeit verloren gehen oder deren Erkrankungsprogression (Entwicklung einer Metastase) oder der Todeseintritt nach zwei oder mehr konsekutiv fehlenden Beobachtungen oder unbewertbaren Tumorbewertungen eintritt, wird zum ersten Zeitpunkt zensiert, zu welchem dokumentierte Evidenz hinsichtlich einer Progression oder dem Eintritt des Todes besteht, unabhängig von ausgelassenen oder unverwertbaren Tumorkontrollen. Für Patienten, welche eine neue systemische Anti-Tumorthérapie vor der Dokumentation einer Erkrankungsprogression (Entwicklung einer Metastase) erhalten haben, wird zum ersten Zeitpunkt zensiert, zu welchem dokumentierte Evidenz hinsichtlich einer Progression oder dem Eintritt des Todes besteht, unabhängig des veränderten Therapieregimes.

Weitere Sensitivitätsanalysen für *MFS* erfolgen auf Basis der Auswertung des Prüfarztes. Neben der vom BICR bestätigten Progression (primäre Analyse), werden die vom Prüfarzt

aufgenommenen Zeitpunkte (Datum) der Progression oder des Todes für die Analyse herangezogen, um die Konsistenz mit der Beurteilung des BICR zu überprüfen.

Ebenso wird ein nicht-stratifizierter Log-Rank Test als Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei welchem sowohl die US und Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung herangezogen werden.

Darüber hinaus wird aufgrund des Risikos einer potenziellen Entblindung eine Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt *MFS* durchgeführt, für welche 47 Patienten ausgeschlossen werden. Hintergrund ist ein Studienzentrum in den Vereinigten Staaten und 18 Studienzentren in Kanada, welche Informationen zur Studienmedikation erhalten haben (Kanada: Proforma-Rechnungen und Packlisten; Vereinigte Staaten: Packlisten), die das Potential beinhaltet haben, das Studienpersonal und/oder Studienüberwacher hinsichtlich der Behandlung der jeweiligen Patienten zu entblinden. Kontrollbesuche in den Studienzentren vor Ort sind anschließend von Monitoren, welche nicht persönlich an der Studie teilgenommen haben, durchgeführt worden, um die entsprechenden Dokumente der potentiell betroffenen Studienzentren zu versiegeln. Dabei ist kein Personal der potenziell gefährdeten Studienzentren als entblindet identifiziert worden. (11)

Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt OS

In der primären Analyse des Studienberichts zum *OS* wird ein stratifiziertes Cox-Modell verwendet. Die primäre Analyse wird mittels stratifiziertem Log-Rank Test durchgeführt. Die Stratifizierung erfolgt nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein) sowie nach Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).

Als Sensitivitätsanalyse für das *OS* wurde eine nicht-stratifizierte multivariate Analyse durchgeführt, um den geschätzten Behandlungseffekt hinsichtlich wichtiger Baseline-Charakteristika zu adjustieren. Folgende Baseline-Charakteristika wurden als Kovariate herangezogen:

- PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)
- Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)
- Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)
- ECOG Performance Status (0 vs. 1)
- Anzahl an vorangegangenen Hormontherapien (1 vs. ≥ 2)
- Gleason Score (≤ 7 vs. ≥ 8)
- Alter (kontinuierlich)
- Logarithmus des PSA (kontinuierlich)

Das adjustierte Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI für die Behandlung und für jeden weiteren Faktor wurde mittels einer Cox Regression geschätzt.

Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt UE

Bei der Erhebung des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression* bestand für den Prüfarzt ergänzend die Möglichkeit, assoziierte UEs zu dokumentieren. Um jene Ergebnisse des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zu trennen, die sowohl der Endpunktkategorie Morbidität als auch der Endpunktkategorie Verträglichkeit zugeordnet werden können, wurde eine Sensitivitätsanalyse der UE durchgeführt, welche im Einklang der unter 4.3.1.3.1 definierten Anforderung steht (61). Für die Hauptkategorien der Verträglichkeit wurden zum ersten Datenschnitt dafür zusätzlich Post-hoc-Ergebnisse unter Ausschluss von UEs, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, dargestellt. Somit wurden im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse erkrankungsbezogene Ereignisse berücksichtigt, welche möglicherweise in die Erhebung von UE eingehen, und damit Analysen über die Hauptkategorien der Verträglichkeit vollzogen, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Gemäß der IQWiG-Nutzenbewertung von Apalutamid im HRM0CRPC (Vorgangsnummer 2019-02-01-D-437) (62) besteht in dem Vorgehen, lediglich die tagesgleich auftretenden UE von der symptomatischen Progression zu trennen, eine Einschränkung. Zudem lässt es die Operationalisierung des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression* nach Beurteilung des IQWiGs nicht zu, sämtliche Ereignisse der Schmerzprogression oder Progression anderer krankheitsbezogener Symptome umfassend zu erfassen. Letztlich jedoch unterscheiden sich die Ergebnisse der Hauptanalyse von denen der Sensitivitätsanalyse nur marginal. Die Analysen können dem Modul 4, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apalutamid, Vorgangsnummer 2019-02-01-D-437, entnommen werden (61).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter

- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

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

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

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

Folgende Subgruppen wurden im Studienprotokoll für OS und MFS präspezifiziert und werden in diesem Dossier für alle betrachteten Endpunkte analysiert:

- Alter (< 65 , ≥ 65 , ≥ 75)
- Abstammung (weiß, schwarz, asiatisch, andere)
- Region (Nord Amerika, Europa, Rest)
- Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 , ≥ 2)
- Baseline ECOG Performance Status (0 , 1)
- Baseline PSA-Wert (\leq Median, $>$ Median)
- PSA-Verdopplungszeit (≤ 6 Monate, > 6 Monate)
- Knochenerhaltende Substanzen (Ja, Nein)
- Lokoregionäre Erkrankung (N0, N1)

Die Trennpunkte wurden entsprechend der Definition im SAP der Studie SPARTAN gewählt. Zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Faktoren wurden Interaktionstests durchgeführt. Hierfür wurden Interaktionsterme zwischen den Therapievariablen und den Subgruppenvariablen im statistischen Modell berücksichtigt und die p-Werte der Interaktionsterme basierend auf einem type III sum of squares Test berechnet. Ein Niveau von

$\alpha < 0,05$ des Interaktionstests wurde entsprechend der IQWiG-Methoden 5.0 als Beleg gewertet (63). Sofern in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt wurden ($p < 0,05$), wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen und bewertet. Auf eine Subgruppenanalyse auf Basis von Zentrums- bzw. Ländereffekten wurde aufgrund teilweise geringer Patientenzahlen verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

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

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

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

Nicht zutreffend.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

Abschnitt 4.3.1.3.2.1.10 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SPARTAN	ja	ja	Laufend ^a	75 Monate ^a	Prüfintervention Apalutamid 240mg, Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) – Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration Vergleichsintervention Apalutamid-Placebo, GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration
GnRH=Gonadotropin-Releasing-Hormon a: Die Studie wurde am 19.09.2013 gestartet. Die im Dossier präsentierten Daten zeigen die Ergebnisse von insgesamt drei Datenschnitten, mit Clinical Cut-Offs am 19.05.2017 (primäre Analyse), am 01.02.2019 (zweite Interimsanalyse) sowie am 01.12.2019 (Dezember Datenschnitt). Der vorliegende Studienbericht bezieht sich auf die primäre Analyse. Patienten, die nicht aus der Studie ausgeschieden oder verstorben sind, befinden sich noch in Behandlung oder in der Nachbeobachtung.					

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

Die Informationen in der Tabelle 4-9 wurden am 27.03.2020 letztmalig aktualisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
/	/

Es wurde keine relevante RCT außer der Studie SPARTAN identifiziert.

In der Studienregister-Recherche in den Datenbanken von *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (WHO ICTRP) wurden am 11.03.2020 insgesamt 180 Studienregister-Einträge für Apalutamid identifiziert, von denen sich 5 Einträge auf die Studie SPARTAN beziehen. Die Ausschlussgründe für die anderen Einträge können in Anhang 4-D nachvollzogen werden.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

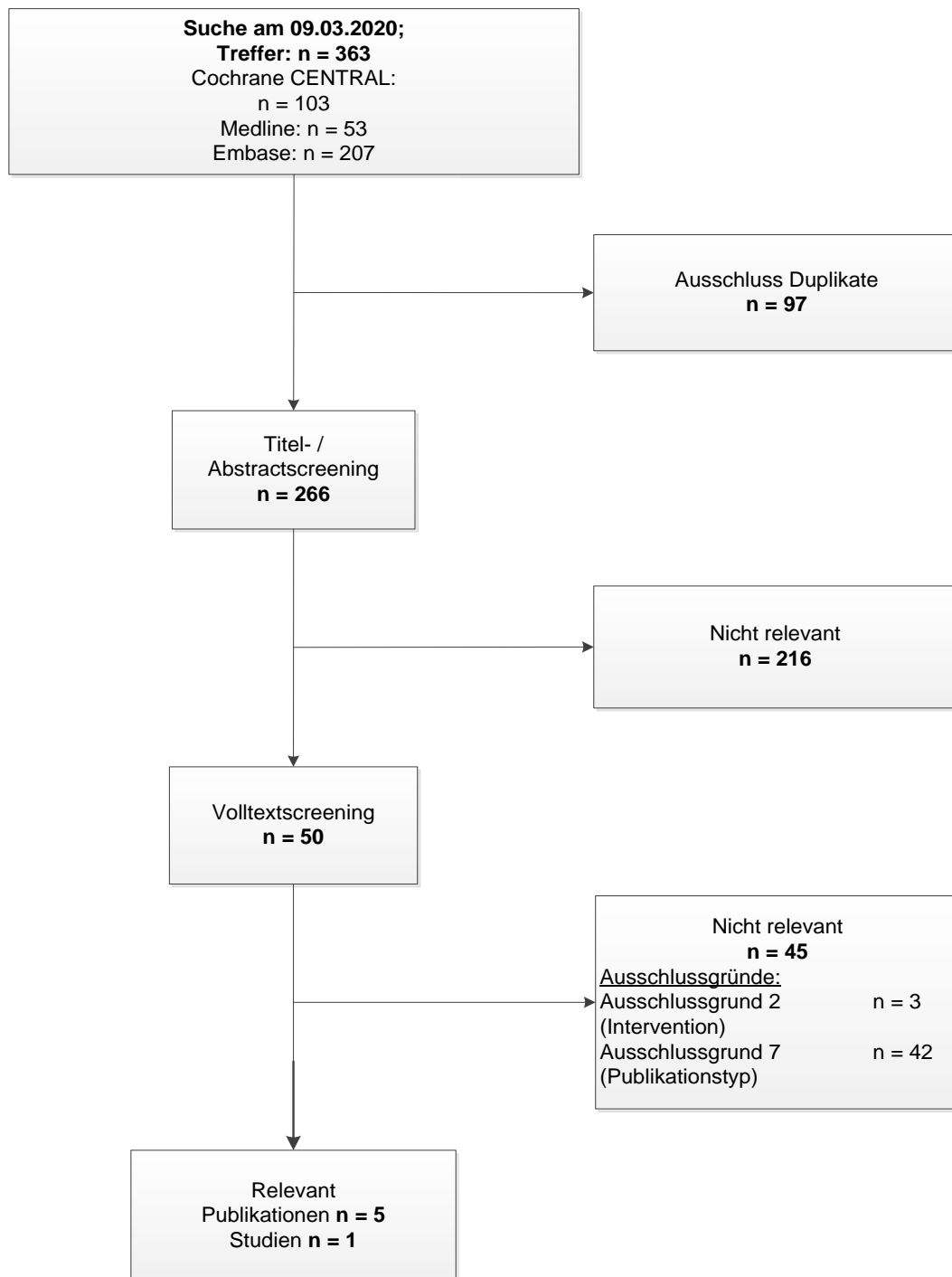


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Apalutamid wurde, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, in den Datenbanken *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *MEDLINE* und *Embase* auf der Suchoberfläche Ovid durchgeführt (Suchzeitpunkt: 09.03.2020).

Nach Entfernung der Duplikate wurden 266 verbleibende Referenzen im Titel-/Abstract-Screening durch zwei Reviewer hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) genannten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet. Für die verbleibenden 50 Publikationen wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich der genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Durch die bibliographische Literaturrecherche wurden die beiden relevanten Publikationen der 1. Interim-Analyse (IA1) der Studie SPARTAN identifiziert: Smith et al. (64) und Saad et al. (14). Publikationen über die Ergebnisse der zweiten, präspezifizierten Interim-Analyse (IA2) der Studie SPARTAN umfassen die Publikationen zum OS von Small et. al. (65) und Smith et al. (66) sowie die peer-reviewed Publikation von Scott (67).

Die Dokumentation der ausgeschlossenen Publikationen erfolgt im Anhang 4-C.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studien- registers/ der Studien- ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SPARTAN (NCT01946204)	clinicaltrials.gov: NCT01946204 (68) EU-CTR: EudraCT 2012-004322- 24 (69) WHO ICTRP: Deutsches Register Klinischer Studien DRKS00006457 (70) EUCTR2012-004322- 24-AT (71) Japic Clinical Trials Information (72) AMIS: zugehörige EudraCT- Nummer 2012-004322- 24 (73)	Ja	Ja	laufend
AMIS=Arzneimittel-Informationssystem, EU-CTR=EU Clinical Trials Registry, EudraCT=European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder - ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregister-Recherche wurde am 11.03.2020 durchgeführt, das Arzneimittel-Informationssystem AMIS wurde am 12.03.2020 und das *Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA)* am 18.03.2020 durchsucht. Die Recherche auf dem *Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA)* ergab keinen Treffer für Wirkstoff- oder Handelsnamen oder die Studienbezeichnung.

Die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien aus den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken erfolgt in Anhang 4-D.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort

hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
SPARTAN	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-02-01-D-437) (61) IQWiG Nutzenbewertung (A19-09) (62) und Addendum (A19-51) (74) Zusammenfassende Dokumentation (7)	Ja	Ja	Ja
SPARTAN	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-411) (75) IQWiG Nutzenbewertung (A18-80) (76) und Addendum (A19-34) (77) Zusammenfassende Dokumentation (78)	Ja	Ja	Ja
G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, IQWiG=Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 18.03.2020 durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
SPARTAN	Ja	Ja	Nein	Ja (11, 79)	Ja (68-73)	Ja (7, 14, 61, 62, 64-67, 74-78)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA. Quelle: (7, 11, 14, 61, 62, 64-79)</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SPARTAN	2:1 randomisiert, doppelblind, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Patienten mit Hochrisiko, nicht- metastasiertem (M0) kastrationsresistenten Prostatakarzinom (HRM0CRPC)	Apalutamid+ADT (n=806) Placebo+ADT (n=401)	<u>Screening-Phase:</u> Bis zu 35 Tage vor Randomisierung <u>Behandlungsphase:</u> Ereignisgesteuert, doppelblinde Behandlungsphase: bis zur Krankheitsprogression bestätigt durch das BICR, Entzug der Zustimmung, unannehmbaren Toxizität oder Tod <u>Nachbeobachtungsphase:</u> Alle vier Monate für das Gesamtüberleben, weiterführende Krankheitsevaluation alle 16 Wochen bis zur Dokumentation einer Krankheitsprogression	234 Zentren in 26 Ländern in Europa, Asien, Australien, Neuseeland, Russland, Kanada und den Vereinigten Staaten	<u>Primärer Endpunkt:</u> <i>MFS</i> <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <i>OS,</i> <i>Symptomatische Progression,</i> <i>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie,</i> <i>rPFS,</i> <i>TTM,</i> <i>Verträglichkeit</i> <u>Weitere Endpunkte:</u> Gesundheitszustand nach <i>EQ-5D (VAS)</i> , Gesundheitsbezogen e Lebensqualität gemäß <i>FACT-P,</i> <i>PFS2, PSA</i>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p><i>Ansprechrates, Zeit bis zur PSA- Progression</i></p> <p><u>Mediane Behandlungsdauer in Monaten:</u></p> <p><i>1. Datenschnitt</i> A+ADT: 16,92 P+ADT: 11,17</p> <p><i>2. Datenschnitt:</i> A+ADT: 31,44 P+ADT: 11,48</p> <p><i>3. Datenschnitt:</i> A+ADT: 32,85 P+ADT: 11,48</p>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<u>Studienstart und Datenschnitte:</u> Erster unterzeichneter <i>Informed Consent</i> vom 19.09.2013 1. Datenschnitt CCO: 19.05.2017 2. Datenschnitt CCO: 01.02.2019 3. Datenschnitt CCO: 01.12.2019		
A=Apalutamid, ADT=Androgendeprivationstherapie, BICR= Blinded Independent Central Review, CCO=Clinical Cut-Off, EQ-5D= European Quality of Life 5 Dimension, FACT-P=Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Prostata, HRM0CRPC=Hochrisiko nichtmetastasiertes kastrationsresistentes, Prostatakarzinom, MFS=Metastasenfreies Überleben, OS=Gesamtüberleben, PFS2=Zweites progressionsfreies Überleben, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, rPFS=Radiographisches progressionsfreies Überleben, P=Placebo, TTM=Zeit bis zur Metastasierung, VAS=Visuelle Analogskala						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Prüfintervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
SPARTAN	Apalutamid 240mg (8x30 Softgel- Kapseln bzw. 4x60mg Tabletten) ^a + GnRH - Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration	Placebo 240 mg (80x30 Softgel- Kapseln bzw. 4x60mg Tabletten) ^a + GnRH – Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration	<u>Medikation, die möglicherweise mit Apalutamid interagiert:</u> - CYP3A4 Inhibitoren und Arzneimittel mit einem ähnlichen therapeutischen Index, welche mit CYP3A4 metabolisiert sind (Apalutamid ist ein Induktor von CYP3A4) - CYP2C8 Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) - Bei Warfarin soll Prothrombin/ internationale normalized ratio (INR) überprüft werden und eine entsprechende Dosisanpassung von Warfarin stattfinden - Der gleichzeitige Gebrauch von systemischen Kortikosteroiden wird nicht empfohlen bzw. kurzzeitiger Gebrauch (≤ 4 Wochen) wird erlaubt sofern klinisch indiziert, allerdings muss schnellstmöglich eine Verringerung vollzogen werden
<p>GnRH=Gonadotropin-Releasing-Hormon, INR=International Normalized Ratio a: Zu Beginn der Studie wurde die Prüfintervention sowie die Kontrolle in Form von 8x30 Softgel-Kapseln verabreicht. Mit dem Amendment INT-6 (18. Mai 2016) wurde die Behandlungsformulierung von Kapseln zu Tabletten verändert, sodass die Medikation 4x60mg Tabletten betrug (siehe Amendment 6, CSR). Die Randomisierung und die Verblindung verblieben unbeeinflusst von der Veränderung, sodass sich auch in den Ergebnissen keine Unterschiede zwischen den Medikationsformen identifizieren lassen. Neu eingetretene Patienten erhielten von Beginn an Tabletten, während vorangegangene Patienten welche zunächst Softgel-Kapseln erhielten einen Wechsel zu Tabletten vollzogen haben. Quelle: (11)</p>			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika ITT-Population	Apalatumid+ADT N=806	Placebo+ADT N=401
Demografische Charakteristika		
Alter [Jahre]	N=806	N=401
Mittelwert	73,7	74,1
Median	74,0	74,0
Min; Max	(48; 94)	(52; 97)
Standardabweichung	8,07	7,92
Altersgruppe (%)	N=806	N=401
<65	106 (13,2 %)	43 (10,7 %)
65-69	137 (17,0 %)	78 (19,5 %)
70-74	170 (21,1 %)	91 (22,7 %)
75-79	185 (23,0 %)	80 (20,0 %)
80-84	144 (17,9 %)	71 (17,7 %)
≥ 85	64 (7,9 %)	38 (9,5 %)
Geschlecht (%)	N=806	N=401
männlich	597 (100,0)	602 (100,0)
Abstammung (%)	N=806	N=401
Amerikanischer Indianer/ Ureinwohner Alaskas	4 (0,5 %)	0
Asiatisch	93 (11,5 %)	47 (11,7 %)
Schwarz/ afroamerikanisch	48 (6,0 %)	20 (5,0 %)
Hawaiianer/ Pazifikinsulaner	0	0
Weiß	524 (65,0 %)	276 (68,8 %)
Andere	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)
Multipel	1 (0,1 %)	0
nicht berichtet	135 (16,7 %)	57 (14,2 %)
Volksgruppe (%)	N=806	N=401
Spanisch oder lateinamerikanisch	11 (1,4 %)	5 (1,2 %)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	659 (81,8 %)	338 (84,3 %)
Nicht berichtet	136 (16,9 %)	58 (14,5 %)
Körpergewicht [kg]	N=801	N=399
Mittelwert	87,8	85,4
Median	85,0	83,2
Min; Max	(45; 182)	(43; 161)
Standardabweichung	19,45	17,41

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

Charakteristika	Apalutamid+ADT	Placebo+ADT
ITT-Population	N=806	N=401
Körpergröße [cm]	N=789	N=390
Mittelwert	172,9	172,7
Median	173,0	172,0
Min; Max	(140; 196)	(149; 194)
Standardabweichung	7,93	7,98
Prostatakarzinom: klinische Erkrankungscharakteristika		
Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung (in Jahren)	N= 806	N=400
Mittelwert	8,93	8,78
Median	7,95	7,85
Range	(0,3; 30,4)	(0,8; 26,3)
Standardabweichung	5,227	5,099
Tumorstadium (T-Klassifikation) [N (%)]	N=794	N=394
T1	141 (17,8 %)	63 (16,0 %)
T2	265 (33,4 %)	123 (31,2 %)
T3	296 (37,3 %)	163 (41,4 %)
T4	32 (4,0 %)	16 (4,1 %)
TX	60 (7,6 %)	29 (7,4 %)
Lymphknotenbefall (N-Klassifikation) [n (%)]	N=799	N=395
N0	550 (68,8 %)	273 (69,1 %)
N1	118 (14,8 %)	61 (15,4 %)
NX	131 (16,4 %)	61 (15,4 %)
Metastasenstatus zur Diagnose	N=806	N=400
M0	806 (100,0 %)	400 (100,0 %)
Gleason-Score bei Diagnosestellung (%)	N=784	N=387
< 7	152 (19,4 %)	72 (18,6 %)
7	291 (37,1 %)	146 (37,7 %)
3+4	157 (20,0 %)	65 (16,8 %)
4+3	125 (15,9 %)	77 (19,9 %)
> 7	341 (43,5 %)	169 (43,7 %)

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

Charakteristika	Apalutamid+ADT	Placebo+ADT
ITT-Population	N=806	N=401
IVRS PSA-Verdopplungszeit (in Monaten)	N= 806	N=401
Mittelwert	4,74	4,76
Median	4,40	4,50
Range	(0,8; 10,0)	(0,7; 10,0)
Standardabweichung	2,31	2,25
ECOG Performance Status	N=806	N=400
0	623 (77,3 %)	311 (77,8 %)
1	183 (22,7 %)	89 (22,3 %)
Baseline Laborparameter		
PSA [ng/mL]	N=806	N=401
Mittelwert	14,90	15,93
Median	7,78	7,96
Range	(0,1; 294,8)	(1,1; 291,8)
Standardabweichung	22,53	23,75
Hämoglobin [g/L]	N=806	N=401
Mittelwert	132,46	132,91
Median	133,00	134,00
Range	94,0; 221,0	92,0; 202,0
Standardabweichung	12,398	13,028
Lactatdehydrogenase (%)	N=147	N=78
Mittelwert	196,04	181,17
Median	186,00	176,50
Range	(132,0; 370,0)	131,0; 293,0)
Standardabweichung	44,291	31,140
Alkalischen Phosphatase [U/L]	N=806	N=401
Mittelwert	80,53	80,21
Median	77,00	78,00
Range	(3,0; 353,0)	(29,0; 257,0)
Standardabweichung	25,63	23,78
Testosteron [nmol/L]	N=806	N=401
Mittelwert	80,53	80,21
Median	77,00	78,00
Range	3,0; 353,0	29,0; 257,0
Standardabweichung	25,63	23,78

Charakteristika	Apalutamid+ADT	Placebo+ADT
ITT-Population	N=806	N=401
ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, ITT=Intention To Treat, Max=Maximum, Min=Minimum, N=Anzahl der einbezogenen Patienten		

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

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

Studiendesign

Die Studie SPARTAN ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-III Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid und ADT vs. Placebo und ADT bei Patienten mit HRM0CRPC verglichen wird. Die Randomisierung erfolgt mittels eines IVRS im Verhältnis von 2:1 in den Apalutamid + ADT oder Placebo + ADT Arm. Die Auswahl der ADT (GnRH-Agonist oder -Antagonist) lag im Ermessen des Prüfarztes und die Dosierung sollte mit der jeweiligen Zulassung übereinstimmen. Stratifiziert wird nach der PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch knochenerhaltender Substanzen (Ja vs. Nein) sowie der Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1), randomisiert wird zentral in die beiden Behandlungsgruppen.

Um eine einheitliche und konsistente Berechnung der PSADT zu erhalten, stellt das IVRS Kalkulationen basierend auf den PSA-Werten zum Studieneintritt vor Randomisierung der Studienteilnehmer zur Verfügung. Angaben zu knochenerhaltenden Substanzen und der lokoregionären Erkrankung werden von den Prüfarzten zum Zeitpunkt der Randomisierung ergänzt. (11)

Eine ADT kann mittels medikamentöser Kastration oder mittels chirurgischer Kastration erfolgen. Als primärer Endpunkt ist das *MFS* definiert. Sekundäre Endpunkte sind das *OS*, die *TTM*, das *rPFS*, die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* und die *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie*. Weitere Endpunkte sind die *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P*, der Gesundheitszustand via *EQ-5D (VAS)*, das *PFS2* sowie die *PSA-Ansprechrage* und die *Zeit bis zur PSA-Progression*.

Um die Eignung der Patienten für den Einschluss in die Studie SPARTAN zu überprüfen, sollten alle vorliegenden Ergebnisse von bildgebenden Verfahren sowie alle relevanten klinischen Baseline Informationen innerhalb von drei Tagen nach Erhalt zur unabhängigen und verblindeten Überprüfung an ein von einer Drittpartei betriebenes, zentrales Prüflabor gesandt werden. Dieses Vorgehen wird während der Studie SPARTAN auch für die Bewertung der Erkrankungsprogression gemäß einer *Independent Review Committee Charter* praktiziert (11). Gemäß Protokoll sind auch die Proben zur PSA-Bewertung durch ein zentrales Prüflabor bewertet worden, während zugleich eine Verblindung der Ergebnisse für Prüfarzte, Studienteilnehmer und gegenüber dem Sponsor gewährleistet worden ist.

Patientenpopulation

Insgesamt wurden 1207 Patienten für die Studie herangezogen, von denen in den Apalutamid-Arm N=806 und in den Placebo-Arm N=401 Patienten eingeteilt werden. Eingeschlossen werden erwachsene, männliche HRM0CRPC-Patienten (≥ 18 Jahre), die keine, durch das BICR ermittelte, radiographisch nachgewiesene Evidenz einer Fernmetastase aufweisen. Die Hochrisiko-Konstellation der Studienteilnehmer ist durch eine PSADT von ≤ 10 Monaten definiert. Die PSADT wird mittels dreier PSA-Werte während einer bestehenden, kontinuierlichen ADT ermittelt.

Studienmedikation

Die Studienteilnehmer sind dazu angehalten worden, die Studienmedikation Apalutamid und ADT bzw. Placebo und ADT (8x30 Softgel-Kapseln bzw. 4x60mg Tabletten) oral einmal täglich mit oder ohne Nahrung einzunehmen. Zu Beginn der Studie wurde die Prüfintervention sowie die Kontrolle in Form von 8x30 Softgel-Kapseln verabreicht. Sofern die Studienteilnehmer Softgel-Kapseln eingenommen haben, konnten sie ihr Behandlungsregime aufgrund von gastrointestinalen Problemen auf zweimal täglich ändern. Mit dem Amendment INT-6 (18. Mai 2016) wurde die Behandlungsformulierung von Kapseln zu Tabletten verändert, sodass die Medikation 4x60mg Tabletten betrug (siehe Amendment 6, CSR) (11, 80). Die Randomisierung und die Verblindung verblieben unbeeinflusst von der Veränderung, sodass sich auch in den Ergebnissen keine Unterschiede zwischen den Medikationsformen identifizieren lassen. Neu eingetretene Patienten erhielten von Beginn an Tabletten, während vorangegangene Patienten welche zunächst Softgel-Kapseln erhielten einen Wechsel zu Tabletten vollzogen haben.

Die erste Einnahme der Studienmedikation ist innerhalb von vier Tagen nach der Randomisierung erfolgt. Sofern die Einnahme von Apalutamid und ADT bzw. Placebo und ADT ausgelassen worden ist, sind die Patienten dazu angehalten worden, diese nicht zu ersetzen. Ein Behandlungszyklus beträgt im Rahmen der Studie SPARTAN 4 Wochen (28 Tage) (11).

Studiendauer

Die Studie besteht aus einer Screening-Phase von bis zu 35 Tagen vor der Randomisierung, um den Einschluss zu prüfen und die Baseline Kriterien zu erheben, einer doppelblinden

Behandlungsphase (28-tägige Behandlungszyklen; kontinuierliche Dosierung) und einer Langzeit-Nachbeobachtungsphase (11). Gemäß Protokoll soll die Behandlung bis zur radiographisch nachweisbaren Progression, zum Entzug der Zustimmung, zum Auftreten einer unannehmbaren Toxizität oder bis zum Tod des Patienten stattfinden, je nachdem welches Ereignis zuerst eingetreten ist. Auch diejenigen Patienten, welche die Behandlung ohne Evidenz einer radiographischen Progression abgebrochen haben, traten in die Langzeit-Nachbeobachtungsphase ein und führten in einem Turnus von 16 Wochen das planmäßige Behandlungsmanagement und die darin enthaltene Erkrankungseinschätzung bis zur dokumentierten radiographischen Progression fort (11, 22).

Patienten, die die Behandlung aufgrund einer nachweisbaren radiographischen Progression abgebrochen haben, sind in eine anschließende Nachbeobachtungsphase eingetreten. In dieser werden Ereignisse hinsichtlich der Entwicklung einer symptomatischen Progression, der Initiierung einer nachfolgenden Anti-Tumorthherapie (insbesondere zytotoxischen Chemotherapie) alle 16 Wochen dokumentiert, bis zum Entzug der Zustimmung, bis zum Auftreten einer unannehmbaren Toxizität oder bis zum dem Tod des Patienten, je nachdem, welches Ereignis zuerst eingetreten ist. Für Patienten, die die Behandlung noch vor Auftreten einer nachweisbaren radiographischen Progression abgebrochen haben, sind ebenfalls in die Nachbeobachtungsphase eingetreten (22). Tabelle 4-17 zeigt die mediane Behandlungsdauer je in diesem Dossier dargestellten Datenschnitt.

Tabelle 4-17: Mediane Behandlungsdauer in Monaten je Datenschnitt in der Studie SPARTAN

Datenschnitt	Apalutamid+ADT	Placebo+ADT
Primäre Analyse	16,92	11,17
Zweite Interimsanalyse	31,44	11,48
Dezember Datenschnitt	32,85	11,48
ADT=Androgendeprivationstherapie Quelle: (2-4)		

Analysezeitraum

Initiiert wurde die Studie SPARTAN am 19. September 2013 (Datum der schriftlichen Zustimmung zur Einverständniserklärung des ersten Patienten). Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf insgesamt drei Datenschnitte mit CCO vom 19. Mai 2017 (primäre Analyse), vom 01.02.2019 (zweite Interimsanalyse) sowie vom 01.12.2019 (Dezember Datenschnitt).

Die präspezifizierte primäre Analyse erfolgte ereignisgesteuert nach dem Auftreten von 372 *MFS* Ereignissen, um mit einer Power von 90 % eine Risikoreduktion von 30 % im Auftreten von Metastasen festzustellen (22).

Eine zweite ereignisgesteuerte Interimsanalyse für die Studie SPARTAN wurde nach einer formellen Anpassung sowohl des Studienprotokolls als auch des Statistischen Analyseplans

ermöglicht, wenn 278 Todesfälle eingetreten sind. Dies entspricht 65 % der für die finale Analyse präspezifiziert geplanten Todesfälle (81, 82).

Der in diesem Dossier ebenfalls dargestellte, sogenannte Dezember Datenschnitt wurde als Konsequenz einer Auflage des G-BA durchgeführt, der in der Beschlussfassung zur Nutzenbewertung von Apalutamid vom 1. August 2019 festgehalten hat, dass für eine erneute Nutzenbewertung ein Datenschnitt der Studie SPATRAN mit einem CCO zum 1. Dezember 2019 durchgeführt werden soll (6). Zum Zeitpunkt des Dezember Datenschnitts waren insgesamt 410 Todesfälle eingetreten.

Die präspezifizierte finale Analyse wird ereignisgesteuert durchgeführt, wenn 427 Todesfälle eingetreten sind, um mit einer Power von 80 % eine Risikoreduktion von 25 % in den Endpunkten *OS* und *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* festzustellen. Im Februar 2020 ist diese präspezifizierte Eventzahl eingetreten. Mit den Analysen des finalen Datenschnitts, die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vorliegen, und dem finalen CSR zur Studie SPARTAN ist daher im weiteren Verlauf des Jahres 2020 zu rechnen.

Nachdem in der primären Analyse der primäre Endpunkt erreicht wurde, erfolgte am 22. Juli 2017 – der Empfehlung des IDMC folgend – eine Entblindung der Studie SPARTAN. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung noch im Kontrollarm behandelt wurden, wurde die Möglichkeit eines Crossovers zum Interventionsarm eingeräumt. Aus diesem Umstand folgt, dass die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse zur zweiten Interimsanalyse und zum Dezember Datenschnitt auch Ereignisse umfassen, die nach der Entblindung aufgetreten sind.

Patientencharakteristika

Insgesamt kann festgehalten werden, dass zu Studienbeginn die erhobenen demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zur Baseline sowie die Laborwerte zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen sind.

Das Durchschnittsalter beträgt 73,7 Jahre im Interventionsarm unter Apalutamid und ADT sowie 74,1 Jahre im Kontrollarm unter Placebo und ADT. Auch bezüglich Hautfarbe, Abstammung, Körpergewicht und Körpergröße sind die Daten der Patienten zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Die durchschnittliche Zeit zwischen der Diagnose und der Randomisierung liegt bei 8,93 Jahren im Interventionsarm Apalutamid und ADT und bei 8,78 Jahren im Kontrollarm Placebo und ADT. 77,3 % der Studienteilnehmer unter Apalutamid und ADT treten mit einem ECOG Performance Status von 0 in die Studie ein (22,3 % mit einem ECOG von 1). Gleichmaßen treten 77,8 % der Studienteilnehmer unter Placebo und ADT mit einem ECOG Performance Status von 0 in die Studie ein (22,7 % mit einem ECOG von 1). Der Tumorstatus sowie der regionale Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Diagnose ist zwischen den Behandlungsarmen gleich verteilt. Im Interventions- und Kontrollarm sind alle Patienten mit einem Metastasenstatus von M0 in die Studie SPARTAN eingeschlossen worden. Der Gleason Score zur Diagnose ist gleichverteilt in beiden Behandlungsarmen. Die PSADT beträgt

im Arm unter Apalutamid und ADT im Durchschnitt 4,74 Monate und unter Placebo und ADT 4,76 Monate und ist damit ausgeglichen.

Der PSA-Wert in ng/mL beträgt im Interventionsarm 14,90 und im Kontrollarm 15,93. Auch die Werte zum Hämoglobin, zur Laktatdehydrogenase, zur alkalischen Phosphatase und zum Testosteron sind zwischen den Behandlungsgruppen gleichverteilt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SPARTAN wurde in 234 Zentren in 26 Ländern in Europa, Asien, Australien, Neuseeland, Russland, Kanada und den Vereinigten Staaten durchgeführt. Rund 49,0 % (N=395) der Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT und 50,9 % (N=204) der Patienten aus dem Kontrollarm Placebo und ADT stammen aus Europa. Insgesamt befinden sich im Interventionsarm 3,8 % (N=31) Patienten und im Kontrollarm 5,0 % (N=20) Patienten aus Deutschland. Die Mehrheit der Studienteilnehmer, 65,0 % (N=524) in der Gruppe Apalutamid und ADT und 68,8 % (N=276) in der Gruppe Placebo und ADT sind von weißer Abstammung.

Im ersten Nutzenbeschluss zu Apalutamid (Vorgangsnummer 2019-02-01-D-437) kam der G-BA zu der Bewertung, dass „*die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht abschließend beurteilt werden kann*“ (6). Hintergrund seien fehlende Informationen hinsichtlich der Gründe der Einleitung einer ADT bei nichtmetastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinompatienten, die eine abschließende Beurteilung der Repräsentativität des Studienkollektivs für den deutschen Versorgungskontext erlauben würden. Zum Hintergrund: Nur nach Start einer ADT bei nichtmetastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinompatienten ist grundsätzlich ein Progress in das mit diesem Dossier zu bewertende kastrationsresistente Erkrankungsstadium möglich.

Aus der zusammenfassenden Dokumentation und den dadurch einsehbaren schriftlichen Stellungnahmen zum Nutzenbeschluss wird ersichtlich, dass diese Zweifel an der Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext im Zusammenhang mit den in der deutschen S3-Leitlinie definierten Kriterien für die Umstände zur Einleitung einer ADT stehen (7): Diese sieht die Indikation einer ADT nach biochemischen Rezidiv nach Ausschöpfung aller kurativ intendierten Optionen als Therapieoption bei nichtmetastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinompatienten nur im Falle einer PSA-Progression mit einer PSADT von weniger als 3 Monaten oder bei einer symptomatischen lokalen Progression (8). Diese Empfehlungen entsprechen dabei dem Evidenzlevel 4, was im Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN einer Expertenmeinung entspricht. Weiterhin empfiehlt die S3 Leitlinie – nach ausführlicher Aufklärung des Patienten – mit dem zweithöchsten Evidenzlevel von 1+ eine sofortige ADT für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom als Option, die eine kurative Therapie oder eine abwartende Haltung ablehnen (8).

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) geht im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Apalutamid in diesem Kontext nur auf

die Leitlinienempfehlung mit dem Evidenzlevel 4 ein: *„Bei allen Patienten bestand ein signifikanter PSA-Anstieg unter laufender ADT, 73 % hatten zusätzlich ein Antiandrogen der 1. Generation (z. B. Bicalutamid) erhalten. Die Indikation für diese Vortherapien wird nicht mitgeteilt. Nach der aktuellen deutschen S3- Leitlinie wird im Fall einer PSA-Progression eine ADT für metastasenfremde Patienten nur im Fall einer PSA-Verdoppelungszeit < 3 Monate oder bei symptomatischer Lokalprogression empfohlen. Damit ist aus Sicht der AkdÄ die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag eingeschränkt.“*

Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der vorliegenden Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird demnach abgeleitet aus:

1. einerseits den im nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium eingesetzten Vortherapien (ADT sowie maximale Androgenblockade) sowie
2. andererseits aus der Frage, inwieweit – angesichts der S3 Leitlinienempfehlung – eingeschlossene Patienten eine Vortherapie gemäß deutscher Versorgungsrealität im vorangegangenen Erkrankungsstadium erhalten haben.

Zu erstens ist zu nennen, dass das Ziel der noch laufenden Studie SPARTAN die Untersuchung von Apalutamid bei Hochrisiko-M0CRPC Patienten ist, unabhängig von den Gründen der Vortherapie im nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium. Dieses Vorgehen wurde auch im Anhörungsverfahren zu Apalutamid vom Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), Prof. Dr. Wörmann, ausdrücklich begrüßt, indem eine adäquate Definition der ADT als Vortherapie sowie eine „saubere“ Definition des Hochrisikokriteriums im M0CRPC Stadium hervorgehoben wird (7). Es ergeben sich hier keine Gründe, per Protokoll Ein- und Ausschlusskriterien zu definieren, die das Patientenkollektiv hinsichtlich der Vortherapie einschränken.

Zu den zugelassenen Therapieoptionen bei einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom zählt sowohl eine alleinige hormonablativende Therapie, als auch eine Therapie mit Antiandrogenen der ersten Generation in Kombination mit einer ADT als sogenannte maximale Androgenblockade (MAB). Beide Therapiekonzepte sind somit bei Patienten mit einem nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium grundsätzlich mögliche und zugelassene Optionen. Auch hierdurch ergeben sich keine Gründe für eine Einschränkung der in die Studie SPARTAN einzuschließenden Patientenpopulation.

Zu zweitens ist festzuhalten, dass der Studiensponsor weder Einfluss auf die Gründe der Einleitung einer ADT noch auf die Art der Kastration (chirurgischen vs. medikamentös) hatte. Somit lag die Entscheidung sowohl für den Start als auch die Art der Kastration im nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium jeweils im medizinischen Ermessen der behandelnden Ärzte im entsprechenden Versorgungskontext der jeweiligen Länder. Dies hat einerseits zur Folge, dass an dieser Stelle kein durch den Studiensponsor verursachter Selektionsbias vorliegen kann, sowie das andererseits die Entscheidung für den

Start der ADT länderspezifisch im Kontext der jeweiligen Versorgungsrealität erfolgt ist. Diese Versorgungsrealität entspricht auch den internationalen Leitlinien (9, 10).

Weiterhin muss festgestellt werden, dass die deutsche S3-Leitlinie mit dem zweithöchsten Evidenzlevel eine sofortige ADT für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom als Option empfiehlt, die eine kurative Therapie oder eine abwartende Haltung ablehnen. In der Studie SPARTAN haben rund 25 % der eingeschlossenen Patienten keine kurativ intendierte lokale Therapie wie eine OP oder Bestrahlung bekommen (11). Für diese Patienten ist im nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium daher eine sofortige ADT auch gemäß deutscher Leitlinie angezeigt. In der Anhörung zum Wirkstoff Enzalutamid in der Indikation nichtmetastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom wird vom Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), Prof. Dr. Wörmann, auf diese Therapieoption auch im Kontext der deutschen Versorgungsrealität hingewiesen (12).

Entgegen den internationalen Leitlinien geht die in der deutschen S3-Leitlinie aufgeführte Therapieempfehlung bei einem PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression eines rezidivierten Prostatakarzinoms jedoch von einem restriktiveren Einsatz einer ADT aus. Hier besteht jedoch Grund zur Annahme, dass diese in der deutschen S3-Leitlinie aufgeführten Therapieempfehlungen – das Vorliegen einer PSADT von unter 3 Monaten bzw. eine symptomatische lokale Progression – nicht die in der deutschen Versorgungsrealität vorherrschende Praxis widerspiegeln, da andere zentrale Entscheidungsparameter, wie z. B. die verbleibende Lebenserwartung der Patienten oder auch die Patientenpräferenz, bei der komplexen Indikationsstellung für eine ADT unberücksichtigt bleiben. Diese Annahme wird auch durch die schriftliche Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) untermauert, die festhält, dass *„es in der klinischen Praxis oft schwierig ist, Patienten mit asymptomatischem kastrationsnaivem oder kastrationsrefraktärem PSA-Anstieg die Sinnhaftigkeit eines beobachtenden Verhaltens zu vermitteln und ein starker Behandlungswunsch bei vielen Patienten besteht.“* (83). Diese Aussage unterstützt die Annahme für zusätzliche, nicht in der deutschen S3-Leitlinie festgelegte, Entscheidungskriterien hinsichtlich der Einleitung einer ADT im deutschen Versorgungskontext. Somit ist daher davon auszugehen, dass die Indikationsstellung für eine ADT in einem nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium nach biochemischen Rezidiv nach Ausschöpfung aller kurativ intendierten Optionen in der deutschen Versorgungsrealität deutlich komplexeren Entscheidungsprozessen unterliegt, als es die aktuelle deutsche S3-Leitlinie festhält.

Um einerseits zu evaluieren, welche Entscheidungsparameter in der deutschen Versorgungsrealität bei der Indikationsstellung für eine ADT in einem nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium zugrunde gelegt werden, sowie andererseits die Belastbarkeit der Studienergebnisse der Studie SPARTAN hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu prüfen, beauftragte Janssen ein unabhängiges Institut mit einer Marktforschungsstudie mit dem Ziel, Informationen über die Behandlungsrealität von

nicht-fernmetastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinompatienten zu generieren (N0/N1M0 HSPC) (13).

Die Ergebnisse zeigen, dass die befragten Ärzte sowohl bei Patienten, die erstmalig eine N0/N1M0 HSPC Diagnosestellung ohne Option oder bei Ablehnung einer kurativ intendierten Therapie erhalten haben (Erstdiagnose), als auch bei N0/N1M0 HSPC Patienten mit einer palliativen Indikationsstellung nach Ausschöpfung aller kurativ intendierten Therapien und anschließendem biochemischem Rezidiv (BCR), die ADT als primär bevorzugte Therapieoption bewerten: Nach Erstdiagnose, bei der sich Patient und Arzt gegen eine Therapie mit kurativer Intention entschieden haben, ist eine mono ADT für rund 70 % der Ärzte die bevorzugte Wahl, gefolgt von einer maximalen Androgenblockade (MAB), die von knapp jedem fünften Arzt als primär bevorzugte Therapieoption angegeben wird; lediglich rund jeder zehnte Arzt misst in einer solchen Therapiesituation „Watchful Waiting“ verbunden mit einer verzögerten Hormontherapie aufgrund von Symptomen eine bevorzugte Relevanz bei. Bei dem BCR nach der Ausschöpfung aller kurativ intendierten Optionen wird „Watchful Waiting“ mit 2 % von nahezu keinem der befragten Ärzte als bevorzugte Therapieoption gesehen, während eine mono ADT sowie eine MAB mit 48 % von den Befragten gleichhäufig als bevorzugte Therapie beschrieben werden (13). Werden die Kriterien für den Start einer ADT aufgeschlüsselt, so zeigt sich, dass neben den in der deutschen S3-Leitlinie definierten Kriterien insbesondere der verbleibenden Lebenserwartung, dem Patientenwunsch sowie dem Gleason Score besondere Entscheidungsrelevanz beigemessen wird. Eine Vorrangstellung der in der deutschen S3-Leitlinie definierten Kriterien ist nicht zu erkennen (13).

Bei genauerer Betrachtung reflektiert der von den befragten Ärzten zur Abwägung der Therapieentscheidung herangezogene Kriterienkatalog weniger die deutsche S3-Leitlinie als vielmehr die Empfehlungen der europäischen Leitlinien, die eine Interventionsbedürftigkeit insbesondere bei einer PSADT von unter 6 bis 12 Monaten oder einem Gleason Score über 7 bei gleichzeitig hoher verbleibender Lebenserwartung (≥ 10 Jahre) sehen und explizit eine gesonderte Berücksichtigung des allgemeinen Gesundheitszustands sowie der Patientenpräferenz empfehlen (8, 9, 84). Dieses im Vergleich zur deutschen S3 Leitlinie deutlich differenziertere Vorgehen in der Versorgungsrealität kann unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass der Empfehlungsgrad der deutschen S3-Leitlinie aufgrund der limitierten Evidenz bei einem PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression eines rezidivierten Prostatakarzinom niedrig ist (Evidenzgrad 4). So wird der deutsche Kriterienkatalog lediglich auf Basis indirekter Evidenz, konkret eines systematischen Reviews zur frühen versus späten Hormonbehandlung bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, definiert (8).

Das aus der Erhebung abzuleitende individuelle Vorgehen erscheint vor dem Hintergrund der äußerst komplexen Therapieentscheidung einer Indikationsstellung für einen aktiven erkrankungskontrollierenden Behandlungsansatz bei Patienten mit N0/N1M0 HSPC auch angezeigt, um durch eine differenzierte Abwägung dem Risiko einer Über- oder Unterversorgung entgegenzutreten.

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass eine sofortige ADT für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom S3-Leitlinien konform als Option empfohlen wird. Des Weiteren zeigt sich, dass sich die deutsche Versorgungsrealität hinsichtlich einer ADT nach biochemischen Rezidiv nach Ausschöpfung aller kurativ intendierten Optionen differenzierter und weitgehend abweichend von dem in den deutschen S3-Leitlinien auf Basis von Evidenz vom Grad 4 definierten Kriterien (beobachtendes Abwarten bis PSADT < 3 Monate bzw. symptomatische lokale Progression) darstellt. Das tatsächliche Vorgehen in Deutschland entspricht eher dem, wie es in internationalen Leitlinien beschrieben ist, wobei Entscheidungsparameter wie verbleibende Lebenserwartung, Gleason Score oder Patientenwunsch zur Abwägung einer erstmaligen Einleitung einer ADT bei nichtmetastasierten Prostatakarzinompatienten Berücksichtigung finden. Bei der Frage, ob die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, sollte daher nicht allein auf die S3-Leitlinie abgestellt werden. Für die Studie SPARTAN ist daher festzustellen, dass keine erkennbaren Gründe vorliegen, die Repräsentativität des Studienkollektivs für den deutschen Versorgungskontext weder im Allgemeinen noch im Spezifischen aus Gesichtspunkten des Einschlusses einer Patientenpopulation mit heterogenen Gründen für den Start einer ADT Therapie im N0/N1M0 HSPC in Frage zu stellen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SPARTAN	Ja	Ja	Ja ^a	Ja ^a	Ja	Ja	Niedrig
RCT=Randomisierte kontrollierte Studie a: Nach der primären Analyse erfolgte – der Empfehlung des IDMC folgend – eine Entblindung der Studie SPARTAN mit der Möglichkeit eines Crossovers aus dem Kontroll- in den Interventionsarm. Dieser Umstand wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie SPARTAN ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-III Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid und ADT vs. Placebo und ADT im HRM0CRPC verglichen wird. Die Randomisierung ist zentralisiert in einem 2:1 Verhältnis erfolgt und wurde durch ein IVRS unterstützt. Mittels Stratifizierung nach der PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein) und der lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) wird ein Verzerrungspotenzial durch ungleichverteilte Patientencharakteristika niedrig gehalten. Die gemäß Protokoll durch ein zentrales Labor durchgeführte unabhängige und verblindete Evaluation von vorliegenden Ergebnissen aus bildgebenden Verfahren sowie von relevanten klinischen Informationen zur Baseline hinsichtlich der Eignungsprüfung von Patienten zum Einschluss in die Studie SPARTAN trägt zudem zur Sicherstellung eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene bei.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgt nicht ergebnisorientiert. Durch die doppelte Verblindung war Patienten, Prüfarzten und Prüfpersonal die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen nicht bekannt. In diesem Kontext ist zu bemerken, dass nach unabhängiger Evaluation der primären Analyse der Studie SPARTAN durch das *Independent Data Monitoring Committee* (IDMC) eine Empfehlung zur Entblindung der Studie ausgesprochen wurde. Dieser Empfehlung folgend wurde die Studie SPARTAN nach der primären Analyse am 22. Juli 2017 entblindet. Im Anschluss bestand die Möglichkeit für Studienteilnehmer, aus dem Kontroll- in den Interventionsarm zu wechseln. Nach der primären Analyse erfolgte für insgesamt 76 (19 %) von insgesamt 119 verbleibenden Patienten des Kontrollarms ein Crossover in den Interventionsarm. Für jene 43 Patienten, die zum Zeitpunkt der primären Analyse noch im Kontrollarm unter Behandlung standen, nachfolgend jedoch kein Crossover zum Interventionsarm erfuhren, finden sich die Gründe für das Ausbleiben in Tabelle 4-19.

Tabelle 4-19: Übersicht Patienten des Kontrollarms ohne Crossover nach Entblindung

Grund für Ausbleiben des Crossovers	Anzahl n/N (%)
Fehlende Zustimmung/ Entzug der Zustimmung	12/43 (27,91)
Erkrankungsprogression vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung zu Amendment 8	3/43 (6,98) ^a
Erkrankungsprogression vor Implementierung von Amendment 8 an Studienzentrum	23/43 (53,49) ^a
Protokollverletzung	1/43 (2,33)
Lost to follow-up	1/43 (2,33)
Andere	3/43 (6,98)
Gesamt	43/43 (100)
a: Mit dem Amendment 8 (13. März 2017) ist die Möglichkeit geschaffen worden, dass Patienten in der Kontrollgruppe nach Feststellung eines positiven Studienergebnisses und nach Entblindung der Studie auf eine Therapie mit Apalutamid umgestellt werden können.	

Die Diskussion einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse der zusätzlichen Datenschnitte durch die Option eines Crossovers für Studienteilnehmer erfolgt auf Endpunktebene, da sich

der Einfluss des Crossovers auf das Verzerrungspotenzial zwischen den Endpunkten unterscheidet. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene daher als niedrig angesehen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt	Mortalität	Morbidität									Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
		TTM	MFS	rPFS ^a	Symptomatischen Progression	Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie	EQ-5D VAS	PSA-Ansprechräte	PSA-Progression	PFS2		
Studie SPARTAN												
Primäre Analyse	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Zweite Interimsanalyse	Ja	Nein ^b	Nein ^b	Nein ^b	Ja	Ja	Ja	Nein ^b	Nein ^b	Ja	Ja	Ja
Dezember Datenschnitt	Ja	Nein ^b	Nein ^b	Nein ^b	Ja	Ja	Ja	Nein ^b	Nein ^b	Ja	Ja	Ja
FACT-P= Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Prostata, MFS=Metastasenfreies Überleben, PFS2=zweites Progressionsfreies Überleben, TTM=Zeit bis zur Metastasierung, rPFS=radiographisches progressionsfreies Überleben, VAS=Visuelle Analogskala, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Da es sich um die radiographische Messung der Progression der Erkrankung handelt, wird für diesen – im Studienreport „PFS“ genannten - Endpunkt in diesem Dossier der Terminus radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS) verwendet. b: Ergebnisse zum Endpunkt für den primären Datenschnitt d. h. Primäre Analyse: 19.05.2017, da nach Erreichen des primären Endpunkts und Entblindung der Studie keine weitere Erhebung dieses Endpunktes erfolgte und somit keine weiteren Datenpunkte zur Verfügung stehen.												

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von OS

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>In der Studie SPARTAN wird das OS definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag. Patienten ohne Ereignis werden zum letzten erfassten Zeitpunkt, zu welchem sie noch am Leben sind, zensiert.</p> <p>Zudem werden die Daten der Patienten, die während der Beobachtungszeit verloren gehen (lost to Follow-Up) oder die ihr Einverständnis entziehen, zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie am Leben sind, zensiert. Patienten ohne Post-Baseline Informationen werden zum Zeitpunkt der Randomisierung +1 Tag zensiert.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden für die primäre Analyse und die zweite Interimsanalyse Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p> <p>Für den Endpunkt OS werden Ergebnisse von insgesamt drei Datenschnitten präsentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse: 19.05.2017 • Zweite Interimsanalyse: 01.02.2019 • Dezember Datenschnitt: 01.12.2019 <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen zur primären Analyse wird ein multivariates Modell, eine stratifizierte und eine nicht-stratifizierte Analyse vor und nach Verabreichung nachfolgender Antitumorthérapien durchgeführt.</p> <p>Crossover Korrekturen</p> <p>Um dem Einfluss der nach der primären Analyse gegebenen Möglichkeit eines Wechsels der Studienteilnehmer aus dem Kontroll- in den Interventionsarm Rechnung zu tragen, werden Methoden der Crossover Korrektur für den Endpunkt Gesamtüberleben verwendet. Dabei handelt es sich um die Methoden der <i>Naiven Zensierung</i>, <i>Rank Preserving Structural Failure Time Models</i> (RPSFTM) und <i>Inverse Probability of Censoring Weighting</i> (IPCW).</p>
IPCW=Inverse Probability of Censoring Weighting (IPCW), OS=Gesamtüberleben, RPSFTM= Rank Preserving Structural Failure Time Models	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPARTAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
ITT=Intention To Treat, OS=Gesamtüberleben, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfern, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Der Eintritt des Todes kann als ein objektives Kriterium frei von Subjektivität über alle Datenschnitte hinweg beurteilt werden. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt OS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt OS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige potenziell verzerrende Aspekte (Baseline-Charakteristika, einflussnehmende Kovariate) werden mittels Sensitivitätsanalysen untersucht.

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass nach der primären Analyse ein Crossover von insgesamt 76 (19 %) der Studienteilnehmer des Kontroll- in den Interventionsarm erfolgte. Durch die in diesem Dossier zugrundeliegende konservative Auswertung der Daten des zweiten und dritten Datenschnitts nach dem ITT-Prinzip geht hiermit eine Unterschätzung des Therapieeffektes von Apalutamid im Endpunkt OS einher, da verbleibenden Patienten des Kontrollarms durch das Crossover ermöglicht wird, von der lebensverlängernden Wirkung einer Therapie mit Apalutamid und ADT zu profitieren. Da sich die aus dem Crossover ergebende Verzerrung zuungunsten des Interventionsarms auswirkt, kann bei einem Ergebnis zugunsten von Apalutamid für diesen Endpunkt von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig eingestuft. Der Endpunkt OS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für das OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Primäre Analyse					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	62/806 (7,7)	NA [NA; NA]	0,70 [0,47; 1,04] 0,0757	0,0742
	Placebo+ADT	42/401 (10,5)	39,03 [39,03; NA]		
Zweite Interimsanalyse					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	178/806 (22,1)	NA [NA; NA]	0,75 [0,59; 0,96] 0,0201	0,0197
	Placebo+ADT	107/401 (26,7)	NA [NA; NA]		
Dezember Datenschnitt					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	261/806 (32,4)	66,10 [61,34; NA]	0,77 [0,63; 0,94]	/
	Placebo+ADT	149/401 (37,2)	58,68 [52,70; NA]		
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OS=Gesamtüberleben, RCT=Randomisierte klinische Studie a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle:(2-4)					

OS – primäre Analyse

Für den Endpunkt OS sind zur primären Analyse, nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 20,3 Monaten, insgesamt 62 (7,7 %) Todesfälle im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie 42 (10,5 %) Todesfälle im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,70 [0,47; 1,04], $p=0,0757$. Dies bedeutet, dass das Mortalitätsrisiko unter der Gabe von Apalutamid und ADT um 30 % im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT gesenkt wird. Dieser Unterschied erreicht in der primären Analyse keine statistische Signifikanz. Das mediane Überleben beträgt in der Gruppe Placebo und ADT 39,0 Monate und ist in der Gruppe Apalutamid und ADT noch nicht erreicht. Abbildung 4-2 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS der primären Analyse für die ITT-Population.

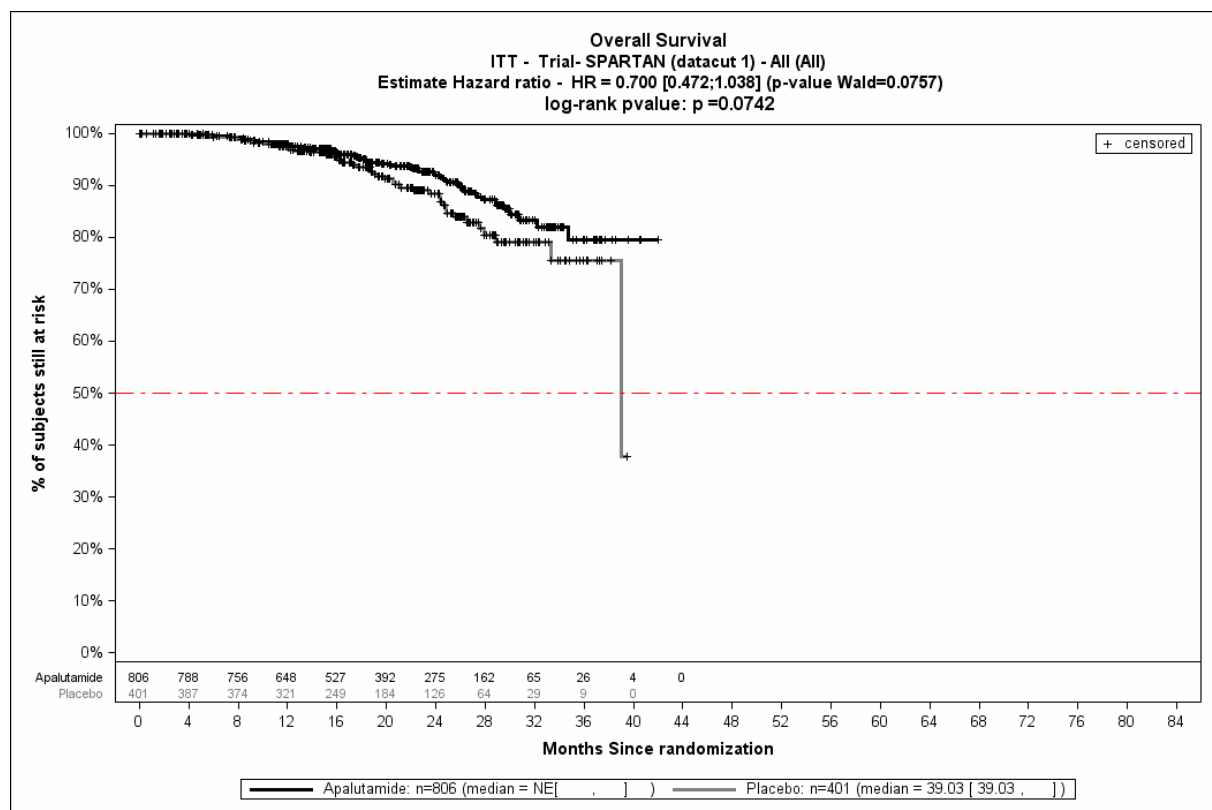


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve des OS aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle:(2)

OS – primäre Analyse: Sensitivitätsanalysen

Ergänzend zur stratifizierten Analyse wurden präspezifiziert zur primären Analyse eine nicht-stratifizierte Analyse sowie eine nicht-stratifizierte multivariate Analyse durchgeführt. In der multivariaten Analyse wurden die folgenden potentiellen prognostischen Faktoren als zusätzliche Kovariate berücksichtigt, um den Behandlungseffekt adjustiert für relevante Baseline-Charakteristika zu schätzen: PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein), lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1), ECOG

Performance Status (0 vs. 1), Anzahl an vorangegangenen Hormontherapien (1 vs. ≥ 2), Gleason Score (≤ 7 vs. ≥ 8), Alter (kontinuierlich), Logarithmus des PSA (kontinuierlich). (11)

Das adjustierte Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI für die Behandlung und jeden weiteren Faktor wurde mittels einer Cox Regression geschätzt. Aus Tabelle 4-24 ist zu entnehmen, dass sowohl für die nicht-stratifizierte, als auch für die nicht-stratifizierte multivariate Analyse im Vergleich zur primären OS Analyse konsistente Behandlungseffekte vorliegen.

Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt OS aus SPARTAN – primäre Analyse

	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT
Methode	HR [95 % KI]
Primäre, stratifizierte Analyse	0,70 [0,47; 1,04]
Nicht-stratifizierte Analyse	0,68 [0,46; 1,01]
Nicht-stratifizierte, multivariate Analyse	0,71 [0,47; 1,06]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall, OS=Gesamtüberleben Quelle: (2)	

OS – zweite Interimsanalyse

Für den Endpunkt *OS* sind zur zweiten Interimsanalyse, nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von rund 41 Monaten, insgesamt 178 (22,1 %) Todesfälle im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie 107 (26,7 %) Todesfälle im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,75 [0,59; 0,96], $p=0,0201$. Dies bedeutet, dass das Mortalitätsrisiko unter der Gabe von Apalutamid und ADT um 25 % im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT gesenkt wird. Dieser Unterschied ist auf dem 5 % Niveau statistisch signifikant. Das mediane Überleben wird in beiden Gruppen in der zweiten Interimsanalyse nicht erreicht. Abbildung 4-3 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *OS* zur zweiten Interimsanalyse für die ITT-Population.

Diese Daten zeigen im Vergleich zur primären Analyse konsistente Ergebnisse und sind dabei zusätzlich vor dem Hintergrund zu bewerten, dass nach der primären Analyse ein Crossover von 76 Patienten (19 %) des Kontrollarms zum Interventionsarm erfolgte, wodurch der tatsächliche lebensverlängernde Therapieeffekt von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT in der ITT Analyse unterschätzt wird.

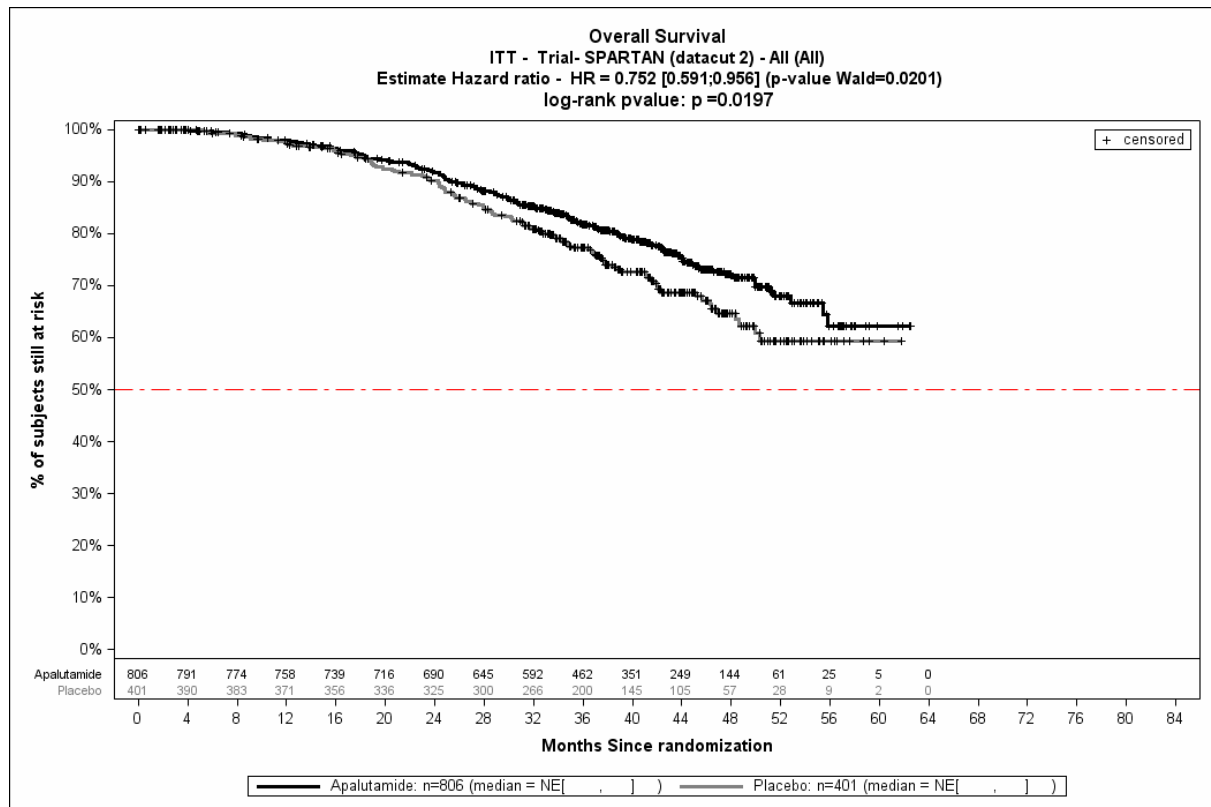


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve des OS aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Quelle: (3)

OS – zweite Interimsanalyse: Crossover Korrektur

Um für die Verzerrung zuungunsten von Apalutamid zu korrigieren, die durch das Crossover resultiert, wurden verschiedene Korrekturverfahren durchgeführt: *Naive Zensierung*, *Rank Preserving Structural Failure Time Models* (RPSFTM) und *Inverse Probability of Censoring Weighting* (IPCW). Wie Tabelle 4-25 zu entnehmen, zeigen die unterschiedlichen Analysemethoden insgesamt konsistente Ergebnisse: Bei Anwendung einer naiven Zensierungsregel, bei der alle Patienten mit einem Crossover in den Interventionsarm zum Zeitpunkt des Crossovers zensiert werden, wird ein HR von 0,68 [0,54; 0,87], $p=0,0021$ erreicht. Das Ergebnis des naiven Zensierens deckt sich mit den Ergebnissen einer Crossover-Korrektur mit dem IPCW Verfahren, welches zu einem HR von 0,68 [0,53; 0,87], $p=0,0029$ führt. Auch bei Anwendung des RPSFTM Models zeigt sich ein konsistenter Vorteil von Apalutamid gegenüber dem Kontrollarm mit einem HR von 0,70 [0,52; 0,95].

Insgesamt zeigen damit alle Crossover Korrekturen auf Basis der zweiten Interimsanalyse den konsistenten Vorteil im OS zugunsten einer Behandlung mit Apalutamid.

Tabelle 4-25: Crossover Korrekturen für OS aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Methoden	HR [95 % KI], p-Wert
ITT	0,75 [0,59; 0,96], p=0,0201
Naives Zensieren ^a	0,68 [0,54; 0,87], p=0,0021
RPSFTM	0,70 [0,53; 0,95], p=0,0201
RPSFTM ^b	0,70 [0,52; 0,95], p=0,0205
IPCW	0,68 [0,53; 0,87], p=0,0029

ITT=Intention To Treat, HR=Hazard Ratio, IPCW=Inverse Probability of Censoring Weighting, KI=Konfidenzintervall, OS=Gesamtüberleben, RPSFTM= Rank Preserving Structural Failure Time Models
a: Placebo Patienten zensiert zum Zeitpunkt des Crossovers
b: adjustiert für Baseline Kovariable (Alter, ECOG Status, Gleason Score, PSA-Verdopplungszeit, knochenerhaltende Substanzen und lokoregionäre Erkrankung)
Quelle: (85)

OS – Dezember Datenschnitt

Für den Endpunkt OS sind zum Dezember Datenschnitt, nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 50,56 Monaten, insgesamt 261 (32,4 %) Todesfälle im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie 149 (37,2 %) Todesfälle im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,77 [0,63; 0,94]. Dies bedeutet, dass das Mortalitätsrisiko unter der Gabe von Apalutamid und ADT um 23 % im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT gesenkt wird. Dieser Unterschied ist auf dem 5 % Niveau statistisch signifikant. Der Median liegt für den Interventionsarm Apalutamid und ADT bei 66,10 Monaten, wohingegen er für den Kontrollarm Placebo und ADT bei 58,68 Monaten liegt. Abbildung 4-4 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS zum Dezember Datenschnitt für die ITT-Population (4).

Diese Daten zeigen im Vergleich zur zweiten Interimsanalyse nur minimale Veränderungen, die sich insbesondere bezüglich einer Verengung des Konfidenzintervalls und damit einer Erhöhung der Aussagesicherheit hinsichtlich des signifikant verlängerten Überlebens im Apalutamid-Arm manifestieren. Zusätzlich ist auch bei der Interpretation des Dezember Datenschnitts zu berücksichtigen, dass nach der primären Analyse ein Crossover von 76 Patienten (19 %) des Kontrollarms zum Interventionsarm erfolgte, wodurch der tatsächliche lebensverlängernde Therapieeffekt von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT in der ITT Analyse unterschätzt wird.

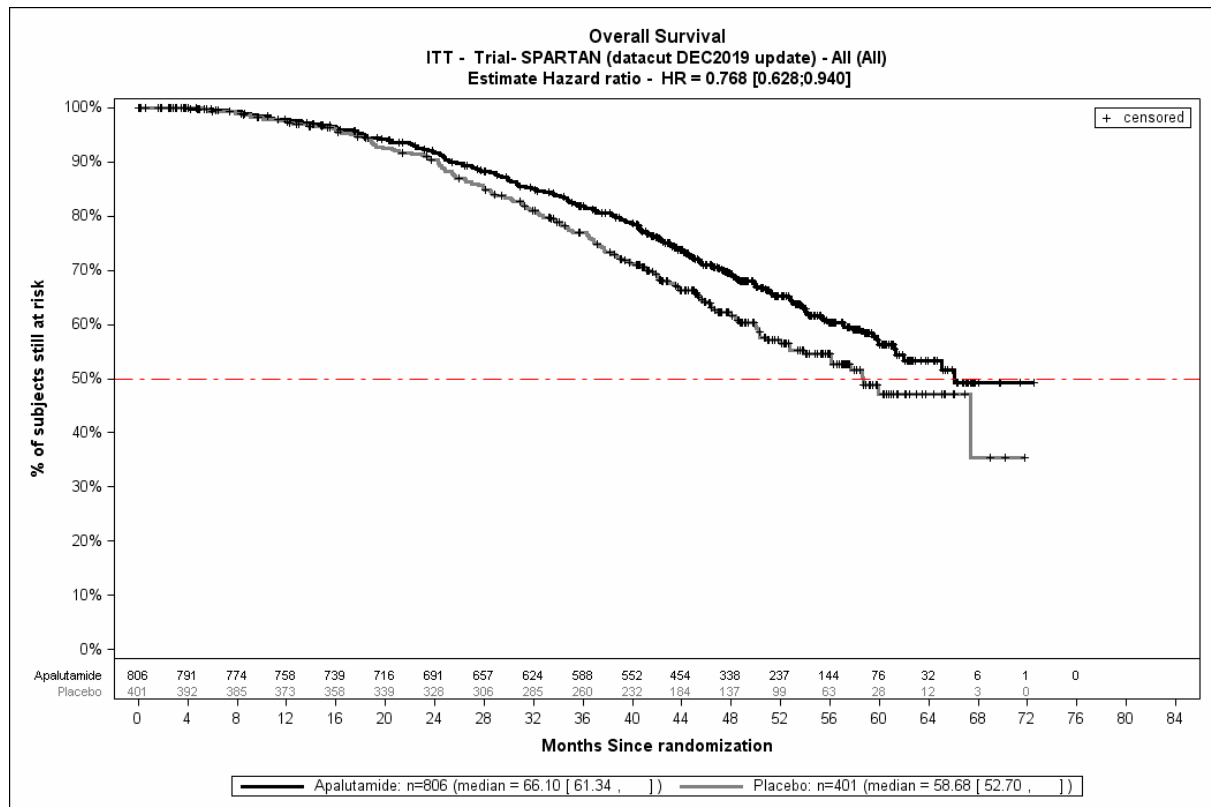


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve des OS aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

OS – Dezember Datenschnitt: Crossover Korrektur

Auch für den Dezember Datenschnitt wurden Korrekturverfahren durchgeführt, um die wegen des Crossovers vorliegende Verzerrung zuungunsten von Apalutamid im Endpunkt *Gesamtüberleben* zu korrigieren. Die durchgeführten Korrekturverfahren sind, analog zur zweiten Interimsanalyse, *Naive Zensierung*, *Rank Preserving Structural Failure Time Models (RPSFTM)* und *Inverse Probability of Censoring Weighting (IPCW)*. Wie Tabelle 4-26 zu entnehmen, zeigen die unterschiedlichen Analysemethoden erneut äußerst konsistente Ergebnisse: Bei Anwendung einer naiven Zensierungsregel, bei der alle Patienten mit einem Crossover in den Interventionsarm zum Zeitpunkt des Crossovers zensiert werden, wird ein HR von 0,67 [0,54; 0,82] erreicht. Das Ergebnis des naiven Zensierens deckt sich mit den Ergebnissen einer Crossover-Korrektur mit dem IPCW Verfahren, welches zu einem HR von 0,67 [0,54; 0,83] führt. Auch bei Anwendung des RPSFTM Modells zeigt sich ein konsistenter Vorteil von Apalutamid gegenüber dem Kontrollarm mit einem HR von 0,73 [0,57; 0,93] bzw. 0,73 [0,57; 0,94].

Insgesamt zeigen damit alle Crossover Korrekturen auf Basis des Dezember Datenschnitts den konsistenten Vorteil im OS zugunsten einer Behandlung mit Apalutamid.

Tabelle 4-26: Crossover Korrekturen für OS aus SPARTAN – Dezember Datenupdate

Methoden	HR [95 % KI]
ITT	0,77 [0,63; 0,94]
Naives Zensieren ^a	0,67 [0,54; 0,82]
RPSFTM	0,73 [0,57; 0,93]
RPSFTM ^b	0,73 [0,56; 0,94]
IPCW	0,67 [0,54; 0,83]

ITT=Intention To Treat, HR=Hazard Ratio, IPCW=Inverse Probability of Censoring Weighting, KI=Konfidenzintervall, OS=Gesamtüberleben, RPSFTM= Rank Preserving Structural Failure Time Models
a: Placebo Patienten zensiert zum Zeitpunkt des Crossovers
b: adjustiert für Baseline Kovariable (Alter, ECOG Status, Gleason Score, PSA-Verdopplungszeit, knochenerhaltende Substanzen und lokoregionäre Erkrankung)
Quelle: (86)

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (SPARTAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.2 Mortalität – Metastasenfreies Überleben (MFS)

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von MFS

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Der primäre Endpunkt <i>MFS</i> ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Evidenz einer BICR-bestätigten radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfermetastase, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag. Patienten ohne Ereignis werden zum letzten bekannten Zeitpunkt der Beobachtung zensiert (oder, sofern keine Behandlung nach der Visite zur Baseline erfolgt, werden diese Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung + 1 Tag zensiert).</p> <p>Unterschiedliche Zensierungsregeln sind bei der Auswertung der Daten angewendet worden, in Abhängigkeit davon, ob die Analysen gemäß den Anforderungen der US-amerikanischen (FDA – US regulatorische Leitlinien der Zensierung) oder der europäischen Zulassungsbehörden (EMA – Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) durchgeführt wurden. Sowohl in den regulatorischen Unterlagen als auch im vorliegenden Dossier werden beide Analysearten präsentiert. Im Folgenden findet sich eine Beschreibung von Szenarien, bei welchen die unterschiedlichen Leitlinien der Zensierung für die Auswertung herangezogen worden sind:</p> <p><u>Szenario 1</u></p> <p>Für Daten von Patienten, die während der Beobachtungszeit verloren gehen (lost to Follow-Up), oder für die eine Krankheitsprogression (Entwicklung einer Fernmetastase) bzw. der Tod nach größer/gleich zwei konsekutiv fehlenden Datenerhebungen oder nicht-evaluierbaren Beobachtungen eingetreten ist, gelten folgende Zensierungsregeln:</p> <p><u>US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Zensierung zum letzten Zeitpunkt der Beobachtung, zu welchem der Patient noch als metastasenfrei gilt.</p> <p><u>Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Der Zeitpunkt der Erkrankungsprogression wird definiert durch das erste Datum einer dokumentierten und bestätigten Progression oder durch den Tod des Patienten (je nachdem, was früher erfolgt), unabhängig von fehlenden oder nicht-evaluierbaren Beobachtungen.</p> <p><u>Szenario 2</u></p> <p>Für Patienten, welche vor der Dokumentation einer Krankheitsprogression (Entwicklung einer Fernmetastase) oder dem Tod eine neue systemische Anti-Tumor-Therapie erhalten, gelten folgende Zensierungsregeln:</p> <p><u>US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Zensierung zum letzten Zeitpunkt der Beobachtung, vor dem Start der neuen, systemischen Anti-Tumor-Therapie.</p> <p><u>Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Der Zeitpunkt der Erkrankungsprogression wird definiert durch das erste Datum einer dokumentierten und bestätigten Progression oder durch den Tod des Patienten (je nachdem, was früher erfolgt), unabhängig von der veränderten Therapieform.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p>

<p>Für den Endpunkt <i>MFS</i> können ausschließlich Ergebnisse der primären Analyse dargestellt werden, da nach Entblindung der Studie SPARTAN keine weitere Erhebung dieses Endpunkts vorgesehen war und somit keine Datenpunkte aus späteren Datenschnitten zur Verfügung stehen.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Für die primäre Analyse liegen folgende Sensitivitätsanalysen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse zur Progressionsauswertung durch den Prüfarzt anstatt durch das BICR gemäß US und Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung. • Sensitivitätsanalyse zur Stratifizierung von 152 Studienteilnehmern mittels der korrekten Stratifizierung via US regulatorischen Leitlinien der Zensierung. • Sensitivitätsanalyse in Form eines nicht-stratifizierten Log-Rank Test gemäß US und Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung. • Sensitivitätsanalyse (BICR) bei welcher 47 Patienten ausgeschlossen werden via US regulatorischen Leitlinien der Zensierung.
<p>BICR= Blinded Independent Central Review, EMA=European Medicines Agency, FDA= Food and Drug Administration, ITT=Intention To Treat, MFS=Metastasenfreies Überleben, US=Vereinigte Staaten</p>

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPARTAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT=Intention To Treat, MFS=Metastasenfreies Überleben, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfarzten sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Alle Wirksamkeitsendpunkte, welche auf einer radiographischen Tumorbewertung beruhen, wurden durch ein unabhängiges Prüfkomitee (BICR) bewertet. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *MFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MFS* somit adäquat

umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige potentiell verzerrende Aspekte werden mittels Sensitivitätsanalysen adressiert.

Die hier dargestellten Daten beziehen sich auf die primäre Analyse und umfassen damit ausschließlich Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach der primären Analyse durchgeführt worden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *MFS* daher als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *MFS* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für MFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN – primäre Analyse

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Primäre Analyse ^e					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	184/806 (22,8)	40,51 [NA; NA]	0,28 [0,23; 0,35] 0,0001	0,0001
	Placebo+ADT	194/401 (48,4)	16,20 [14,59; 18,40]		
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MFS=Mestastasenfreies Überleben, N bzw. n= Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSADT=Prostata-spezifisches Antigen Verdopplungszeit, US=Vereinigte Staaten</p> <p>a: ITT-Population</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>e: Ergebnisse zum Endpunkt für den primären Datenschnitt d.h. Primäre Analyse: 19.05.2017, da nach Erreichen des primären Endpunkts und Entblindung der Studie keine weitere Erhebung dieses Endpunktes erfolgte und somit keine weiteren Datenpunkte zur Verfügung stehen.</p> <p>Quelle:(2)</p>					

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für MFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN-primäre Analyse

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Primäre Analyse^e					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	209/806 (25,9)	40,51 [29,70; 40,51]	0,30 [0,24; 0,36] 0,0001	0,0001
	Placebo+ADT	210/401 (52,4)	15,70 [14,55; 18,40]		
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MFS=Mestastasenfreies Überleben, N bzw. n= Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSADT=Prostata-spezifisches Antigen Verdopplungszeit, US=Vereinigte Staaten</p> <p>a: ITT-Population</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>e: Ergebnisse zum Endpunkt für die primäre Analyse, da nach Erreichen des primären Endpunkts und Entblindung der Studie keine weitere Erhebung dieses Endpunktes erfolgte und somit keine weiteren Datenpunkte zur Verfügung stehen.</p> <p>Quelle:(2)</p>					

MFS – primäre Analyse

Für den primären Endpunkt *MFS* ist in der primären Analyse gemäß US regulatorischen Leitlinien der Zensierung bei 184 (22,8 %) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 194 (48,4 %) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Gemäß Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung ist bei 209 (25,9 %) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 210 (52,4 %) der Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 41,51 Monaten, wohingegen für die Gruppe Placebo und ADT ein Median von 16,2 (US regulatorische Leitlinien) bzw. 15,7 Monaten (Ex-US regulatorische Leitlinien) vorliegt. Damit ist das mediane *MFS* um 25,31 bzw. um 25,81 Monate verlängert. Ein Vergleich beider Therapiearme ergibt gemäß den US regulatorischen Leitlinien der Zensierung ein HR von 0,28 [0,23; 0,35], $p < 0,0001$, während auf Grundlage der Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung ein nahezu identisches HR von 0,30 [0,24; 0,36], $p < 0,0001$ vorliegt. Dies bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastase oder den Eintritt des Todes durch die Gabe von Apalutamid und ADT statistisch signifikant um 72 % bzw. 70 % gegenüber einer Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird.

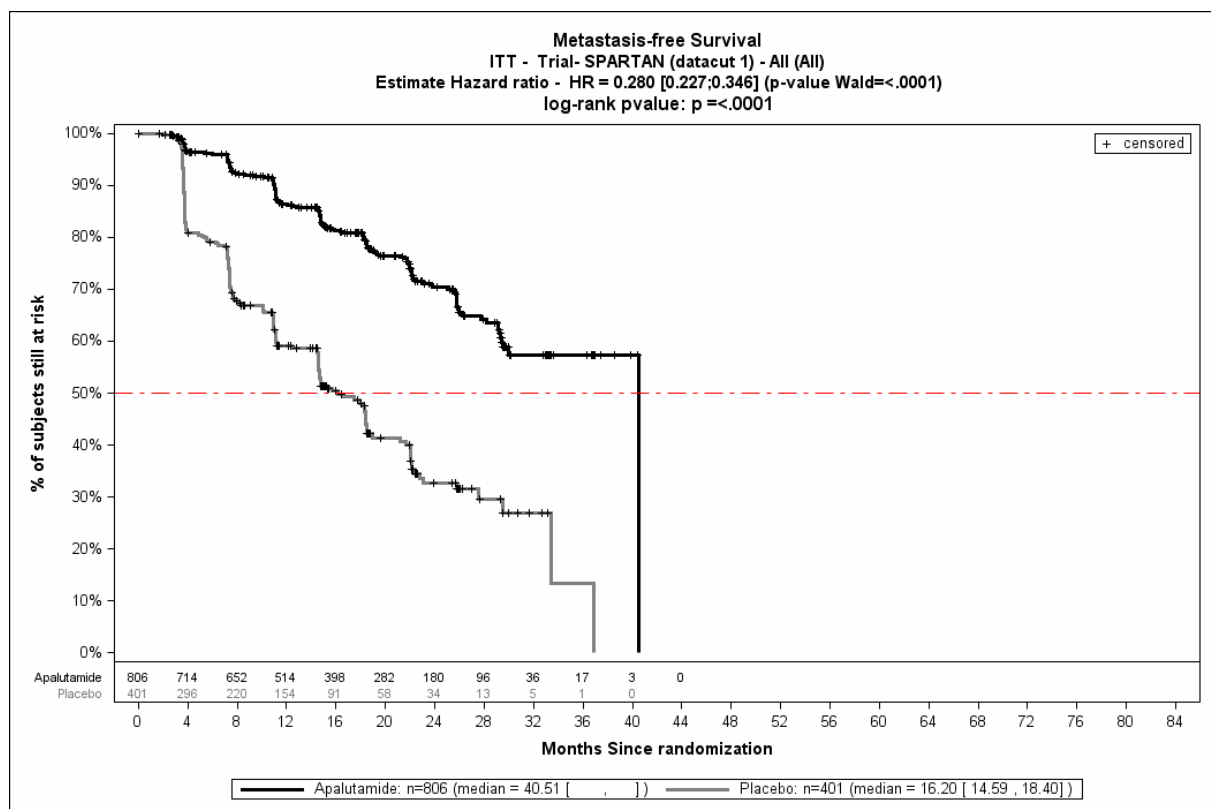


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve des MFS (US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

Die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *MFS* zeigt bei Zensierung anhand der US regulatorischen Leitlinien den eindeutigen Unterschied zugunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT (Abbildung 4-5).

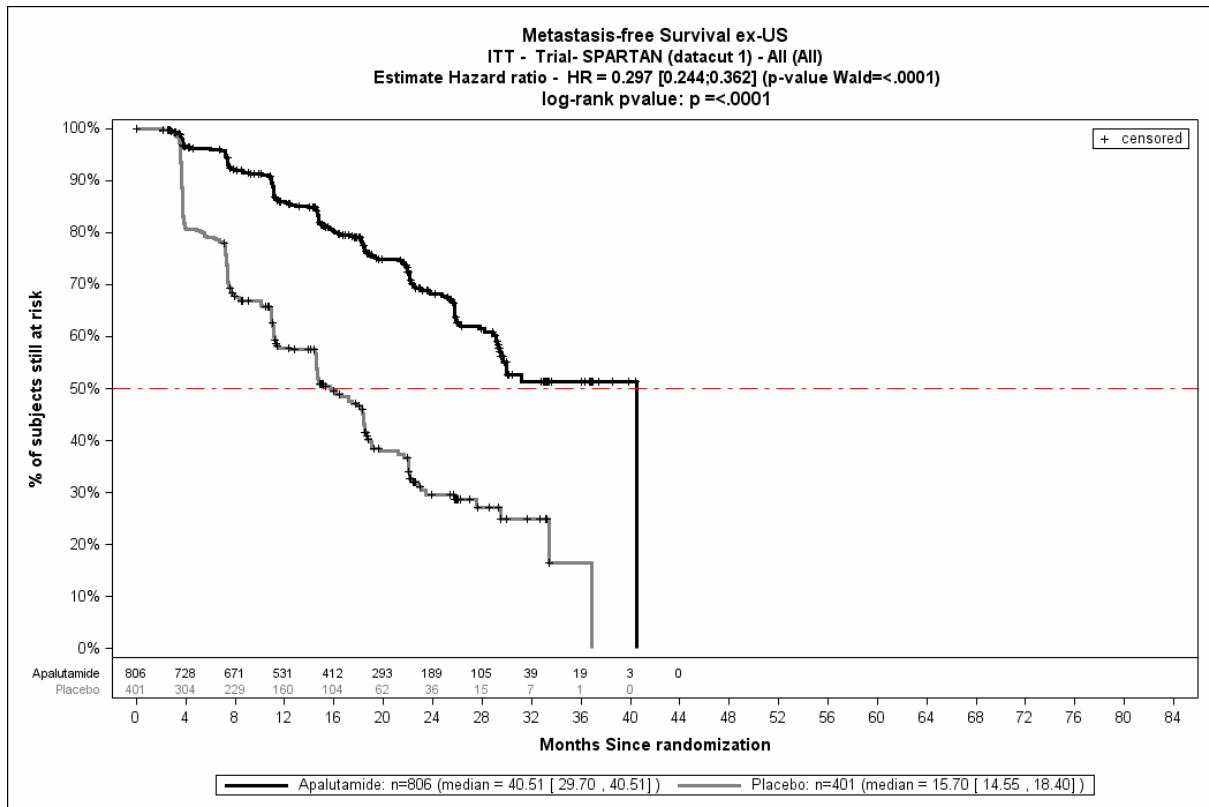


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve des MFS (Ex-US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

Auch die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *MFS* zeigt bei Zensierung anhand der Ex-US regulatorischen Leitlinien den eindeutigen Unterschied zugunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT (Abbildung 4-6).

MFS – primäre Analyse: Sensitivitätsanalysen

Progressionsauswertung durch Prüfarzt

In der primären Analyse wird die Progression durch das BICR bestätigt. Als Sensitivitätsanalyse wird die Progression durch den Prüfarzt anstatt durch das BICR gemäß US und Ex-US regulatorischen Leitlinien evaluiert.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes *MFS* unter Berücksichtigung der Auswertung durch den Prüfarzt stehen im Einklang mit der Bewertung durch das BICR: Bei dem Vergleich beider Therapiearme auf Basis der Auswertung durch den Prüfarzt gemäß den US regulatorischen Leitlinien sowie Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit Apalutamid.

Weitere Sensitivitätsanalysen

Die folgenden Analysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der primären Analyse hinsichtlich der Stratifizierung zu überprüfen:

- Sensitivitätsanalyse zur Stratifizierung von 152 Studienteilnehmern mittels der korrekten Stratifizierung via US regulatorischen Leitlinien der Zensierung.
- Sensitivitätsanalyse in Form eines nicht-stratifizierter Log-Rank Test gemäß US und Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung.

Die Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der Stratifizierung von 152 Studienteilnehmern zu Studienbeginn weist mit Hilfe der korrekten Stratifizierung nach, dass gemäß US und Ex-US regulatorischen Leitlinien nahezu kein Unterschied im Vergleich mit der primären Analyse besteht.

Der nicht-stratifizierter Log-Rank Test zeigt, dass die Ergebnisse sowohl mit Zensierung anhand der US als auch Ex-US regulatorischen Leitlinien nahezu identische Ergebnisse im Vergleich zur primären Analyse resultieren.

Sensitivitätsanalyse aufgrund potentieller Entblindung in nordamerikanischen Studienzentren

Es wurde eine Analyse mit dem Ausschluss von 47 Patienten potentiell entblindeten Patienten durchgeführt, um die Robustheit der primären Analyse hinsichtlich dieser potentiellen Verzerrung zu überprüfen. Bei dieser Sensitivitätsanalyse zeigt sich bei Zensierung anhand US regulatorischer Leitlinien ein identisches Ergebnis mit der primären Analyse.

In der Gesamtschau demonstrieren die ergänzenden Sensitivitätsanalysen einen im Vergleich zur primären Analyse konsistenten und nahezu identischen Behandlungseffekt, wodurch die Robustheit der Ergebnisse der primären Analyse zusätzlich untermauert werden kann (Tabelle 4-31).

Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt MFS aus SPARTAN

Primäre Analyse ^a		
Sensitivitätsanalyse	US regulatorische Leitlinien der Zensierung	Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung
	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT HR [95 %-KI]	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT HR [95 %-KI]
Primäre Analyse (ITT)	0,28 [0,23; 0,35] ^b	0,30 [0,24; 0,36] ^b
Sensitivitätsanalyse zur Progressionsauswertung durch den Prüfarzt anstatt durch BICR (ITT)	0,25 [0,21; 0,31] ^b	0,27 [0,22; 0,33] ^b
Sensitivitätsanalyse zur Stratifizierung von 152 Studienteilnehmern mittels der korrekten Stratifizierung (ITT-Prinzip)	0,29 (0,23; 0,35) ^b	0,30 [0,25; 0,37] ^b
Sensitivitätsanalyse nicht-stratifizierter Log-Rank Test (ITT)	0,30 [0,24; 0,36] ^c	0,31 [0,26; 0,38] ^c
Sensitivitätsanalyse (BICR) bei welcher 47 Patienten aufgrund potentieller Entblindung ausgeschlossen werden	0,28 [0,23; 0,35] ^b	NA

ADT=Androgendeprivationstherapie, BICR= Blinded Independent Central Review, HR=Hazard Ratio, ITT=Intention To Treat, KI=Konfidenzintervall, NA=nicht verfügbar, PSADT=Prostata-spezifisches Antigen Verdopplungszeit, US=Vereinigte Staaten

a: Ergebnisse zum Endpunkt für die primäre Analyse, da nach Erreichen des primären Endpunkts und Entblindung der Studie keine weitere Erhebung dieses Endpunktes erfolgte und somit keine weiteren Datenpunkte zur Verfügung stehen.

b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen

Quelle: (2)

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (SPARTAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Zeit bis zur Metastasierung (TTM)

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von TTM

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Der Endpunkt <i>TTM</i> ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz einer BICR-bestätigten^a, radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfermetastase + 1 Tag. Studienteilnehmer ohne Nachweis einer Fernmetastase werden zum letzten bekannten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Sofern keine Behandlung nach der Visite zur Baseline erfolgte, werden diese Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung + 1 Tag zensiert.</p> <p>Unterschiedliche Zensierungsregeln sind bei der Auswertung der Daten angewendet worden, in Abhängigkeit davon, ob die Analysen gemäß den Anforderungen der US-amerikanischen (FDA – US regulatorische Leitlinien der Zensierung) oder der europäischen Zulassungsbehörden (EMA – Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) durchgeführt wurden. Sowohl in den regulatorischen Unterlagen als auch im vorliegenden Dossier werden beide Analysearten präsentiert. Im Folgenden findet sich eine Beschreibung von Szenarien, bei welchen die unterschiedlichen Leitlinien der Zensierung für die Auswertung herangezogen worden sind:</p> <p><u>Szenario 1</u></p> <p>Für Daten von Patienten, die während der Beobachtungszeit verloren gehen (lost to Follow-Up), oder für die eine Krankheitsprogression (Entwicklung einer Fernmetastase) bzw. der Tod nach größer/gleich zwei konsekutiv fehlenden Datenerhebungen oder nicht-evaluierbaren Beobachtungen eingetreten ist, gelten folgende Zensierungsregeln:</p> <p><u>US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Zensierung zum letzten Zeitpunkt der Beobachtung, zu welchem der Patient noch als metastasenfrei gilt.</p> <p><u>Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Der Zeitpunkt der Erkrankungsprogression wird definiert durch das erste Datum einer dokumentierten und bestätigten Progression oder durch den Tod des Patienten (je nachdem, was früher erfolgt), unabhängig von fehlenden oder nicht-evaluierbaren Beobachtungen.</p> <p><u>Szenario 2</u></p> <p>Für Patienten, welche vor der Dokumentation einer Krankheitsprogression (Entwicklung einer Fernmetastase) oder dem Tod eine neue systemische Anti-Tumor-Therapie erhalten, gelten folgende Zensierungsregeln:</p> <p><u>US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Zensierung zum letzten Zeitpunkt der Beobachtung, vor dem Start der neuen, systemischen Anti-Tumor-Therapie.</p> <p><u>Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Der Zeitpunkt der Erkrankungsprogression wird definiert durch das erste Datum einer dokumentierten und bestätigten Progression oder durch den Tod des Patienten (je nachdem, was früher erfolgt), unabhängig von der veränderten Therapieform.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p>

Für den Endpunkt *TTM* können ausschließlich Ergebnisse der primären Analyse dargestellt werden, da nach Entblindung der Studie SPARTAN keine weitere Erhebung dieses Endpunkts vorgesehen war und somit keine Datenpunkte aus späteren Datenschnitten zur Verfügung stehen.

BICR= Blinded Independent Central Review, EMA=European Medical Agency, FDA=Federal Joint Committee, TTM= Zeit bis zur Metastasierung, US= Vereinigte Staaten

a: Bei der BICR-Bestätigung handelt es sich um eine verblindete, unabhängige, zentrale Überprüfung der Progression, d. h. in diesem Fall der Fernmetastase, um Verzerrungspotenziale vorzubeugen und eine einheitliche Bewertung zu garantieren.

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TTM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPARTAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT= Intention To Treat, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, TTM= Zeit bis zur Metastasierung						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Alle Wirksamkeitsendpunkte, welche auf einer radiographischen Tumorbewertung beruhen, wurden durch ein unabhängiges Prüfkomitee (BICR) bewertet. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *TTM* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *TTM* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die hier dargestellten Daten beziehen sich auf die primäre Analyse und umfassen damit ausschließlich Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach der primären Analyse durchgeführt worden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für

den Endpunkt *TTM* daher als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *TTM* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für TTM (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN – primäre Analyse

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Primäre Analyse^e					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	175/806 (21,7)	40,51 [NA; NA]	0,27 [0,22; 0,34] 0,0001	0,0001
	Placebo+ADT	191/401 (47,6)	16,59 [14,59; 18,46]		
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) e: Ergebnisse zum Endpunkt für die primäre Analyse, da nach Erreichen des primären Endpunkts und Entblindung der Studie keine weitere Erhebung dieses Endpunktes erfolgte und somit keine weiteren Datenpunkte zur Verfügung stehen. Quelle: (2)					

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für TTM (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN – primäre Analyse

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Primäre Analyse^e					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	188/806 (23,3)	40,51 [31,15; 40,51]	0,28 [0,23; 0,34] 0,0001	0,0001
	Placebo+ADT	204/401 (50,9)	15,70 [14,55; 18,40]		
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht</p> <p>a: ITT-Population</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>e: Ergebnisse zum Endpunkt für die primäre Analyse, da nach Erreichen des primären Endpunkts und Entblindung der Studie keine weitere Erhebung dieses Endpunktes erfolgte und somit keine weiteren Datenpunkte zur Verfügung stehen.</p> <p>Quelle: (2)</p>					

TTM – primäre Analyse

Für den Endpunkt *TTM* ist in der primären Analyse gemäß US regulatorischen Leitlinien der Zensierung bei 175 (21,7 %) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 191 (40,2 %) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Gemäß Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung ist dies bei 188 (23,3 %) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT und bei 204 (50,9 %) der Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT der Fall. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 40,51 Monaten, wohingegen für die Gruppe Placebo und ADT ein Median von 16,59 (US regulatorische Leitlinien) bzw. 15,7 Monate (Ex-US regulatorische Leitlinien) zu beobachten ist. Damit ist die mediane *TTM* im Behandlungsarm mit Apalutamid um 23,92 bzw. um 24,81 Monate verlängert. Ein Vergleich beider Therapiearme gemäß den US regulatorischen Leitlinien der Zensierung ergibt ein HR von 0,27 [0,22; 0,34], $p < 0,0001$, während auf Grundlage der Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung ein nahezu identisches HR von 0,28 [0,23; 0,34], $p < 0,0001$ vorliegt. Dies bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastase durch die Intervention mit Apalutamid und ADT statistisch signifikant um 73 % bzw. 72 % gegenüber einer Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird

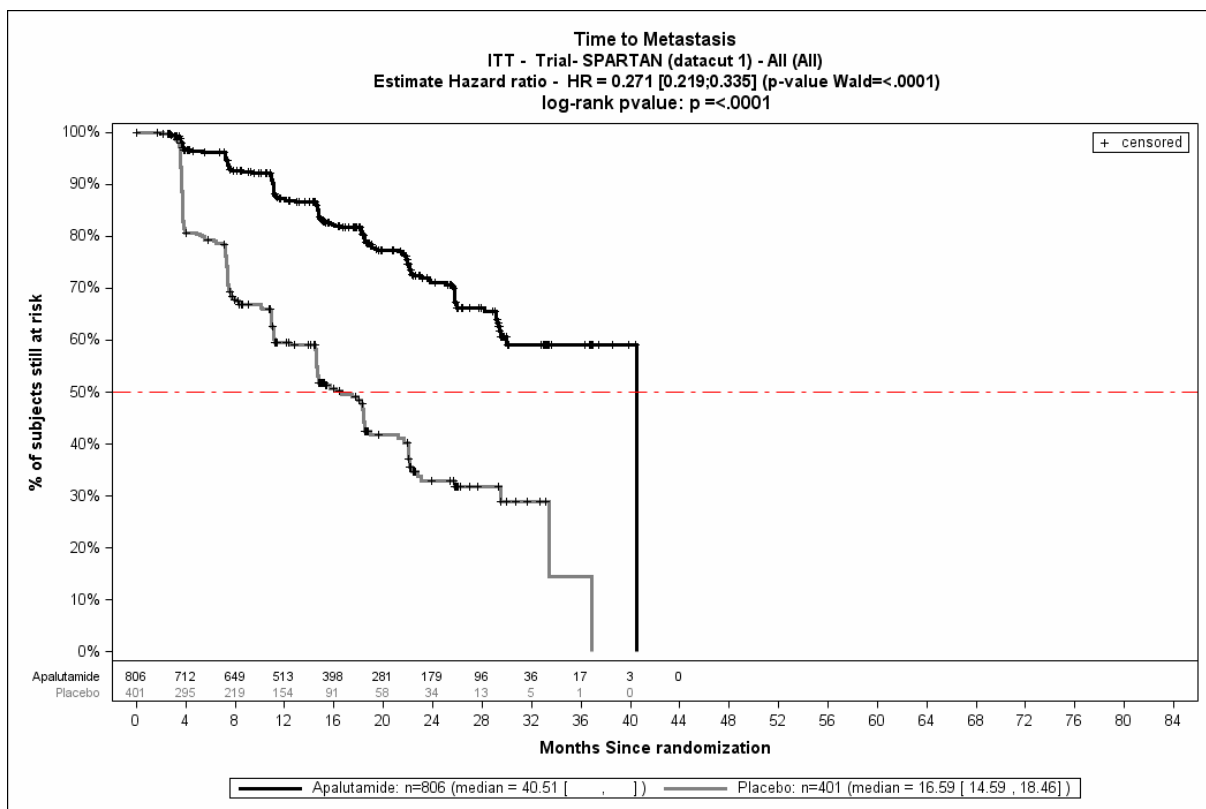


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve der TTM (US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

Die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *TTM* zeigt unter Zensierung anhand der US regulatorischen Leitlinien den eindeutigen Unterschied zugunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT (Abbildung 4-7).

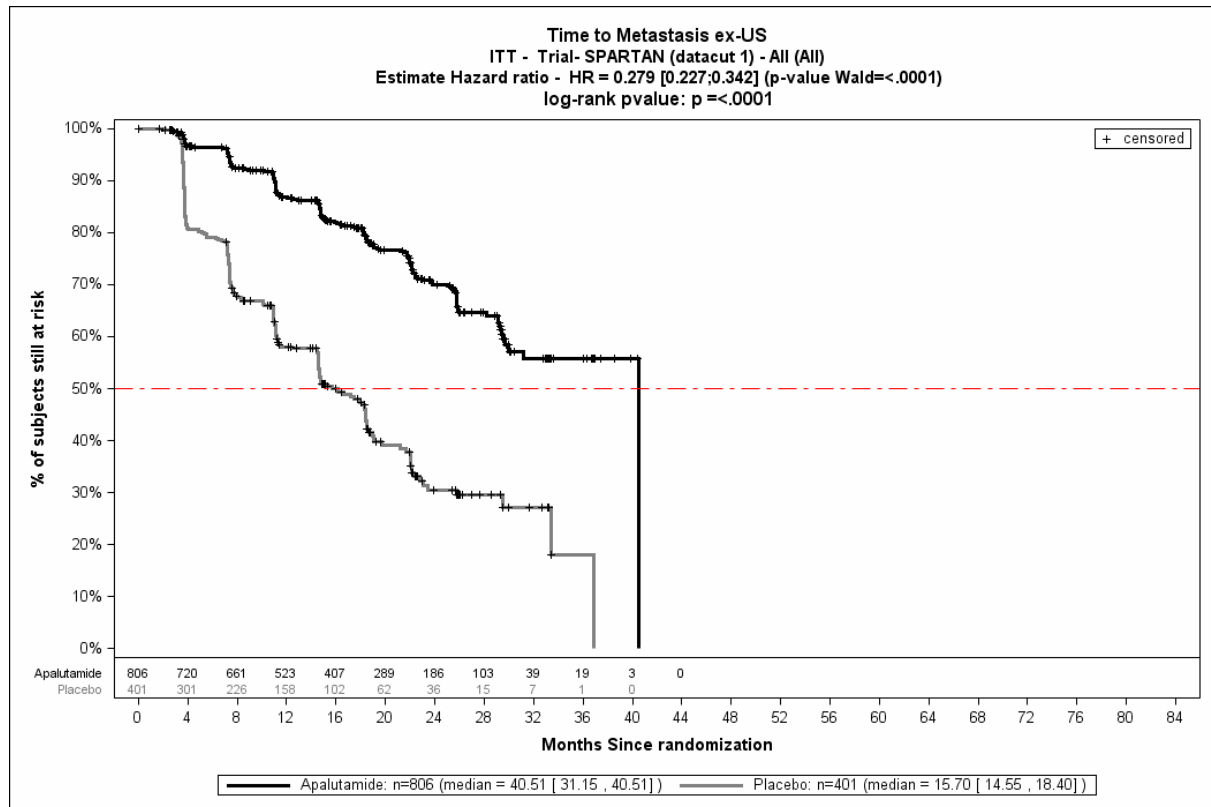


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve der *TTM* (Ex-US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

Auch für die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *TTM* unter Anwendung der Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung zeigt sich ein eindeutiger Unterschied zugunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT (Abbildung 4-8)

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (SPARTAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.4 Morbidität – radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Das <i>rPFS</i> beschreibt die Zeit von der Randomisierung bis zur lokoregionären Progression, Knochen- oder Weichteilfermetastasierung oder die Zeit bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag. Das <i>rPFS</i> wird in der Studie SPARTAN anhand der RECIST v1.1 Kriterien^b festgestellt und darüber hinaus über folgende Sachverhalte definiert (22):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Studienteilnehmer mit mindestens einer messbaren Läsion wird die Progression der Erkrankung definiert als ein mindestens 20 %-iger Anstieg in der Summe des Durchmessers der Hauptläsion. Dabei wird als Referenzwert die kleinste Summe des Durchmessers in der Studie verwendet (dieses Vorgehen impliziert auch die Summe zur Baseline, sofern diese die kleinste in der Studie darstellt). Zusätzlich zum relativen Anstieg um 20 % der Hauptläsion muss die Summe insgesamt eine absolute Steigerung von mindestens 5 mm aufweisen. Dazu ergänzend wird auch das Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen als Progression berücksichtigt. • Für Studienteilnehmer mit einer auf der CT oder MRT Bildgebung beobachtbaren, jedoch nicht messbaren Erkrankung wird die eindeutige Progression (Repräsentativ für die Veränderung des gesamten Krankheitszustandes) oder das Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen als Progression berücksichtigt. Für neue Knochenläsionen, detektiert durch einen Knochenscan, wird eine zweite Bildgebungsmodalität (z. B. CT oder MRT) benötigt um die Progression zu bestätigen. <p>Patienten ohne das Ereignis einer lokoregionären Erkrankungsprogression werden zum letzten bekannten Zeitpunkt der Behandlung zensiert. Patienten ohne Post-Baseline Begutachtung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung +1 Tag zensiert. (22)</p> <p>Zusätzlich sind unterschiedliche Zensierungsregeln bei der Auswertung der Daten angewendet worden, in Abhängigkeit davon, ob die Analysen gemäß den Anforderungen der US-amerikanischen (FDA – US regulatorische Leitlinien der Zensierung) oder der europäischen Zulassungsbehörden (EMA – Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) durchgeführt wurden. Sowohl in den regulatorischen Unterlagen als auch im vorliegenden Dossier werden beide Analysearten präsentiert. Im Folgenden findet sich eine Beschreibung von Szenarien, bei welchen die unterschiedlichen Leitlinien der Zensierung für die Auswertung herangezogen worden sind:</p> <p><u>Szenario 1</u></p> <p>Für Daten von Patienten, die während der Beobachtungszeit verloren gehen (lost to Follow-Up), oder für die eine Krankheitsprogression (Entwicklung einer Fernmetastase) bzw. der Tod nach größer/gleich zwei konsekutiv fehlenden Datenerhebungen oder nicht-evaluierbaren Beobachtungen eingetreten ist, gelten folgende Zensierungsregeln:</p> <p><u>US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Zensierung zum letzten Zeitpunkt der Beobachtung, zu welchem der Patient noch als metastasenfrei gilt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Der Zeitpunkt der Erkrankungsprogression wird definiert durch das erste Datum einer dokumentierten und bestätigten Progression oder durch den Tod des Patienten (je nachdem, was früher erfolgt), unabhängig von fehlenden oder nicht-evaluierbaren Beobachtungen.</p> <p><u>Szenario 2</u></p> <p>Für Patienten, welche vor der Dokumentation einer Krankheitsprogression (Entwicklung einer Fernmetastase) oder dem Tod eine neue systemische Anti-Tumor-Therapie erhalten, gelten folgende Zensierungsregeln:</p> <p><u>US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Zensierung zum letzten Zeitpunkt der Beobachtung, vor dem Start der neuen, systemischen Anti-Tumor-Therapie.</p> <p><u>Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Der Zeitpunkt der Erkrankungsprogression wird definiert durch das erste Datum einer dokumentierten und bestätigten Progression oder durch den Tod des Patienten (je nachdem, was früher erfolgt), unabhängig von der veränderten Therapieform.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p> <p>Für den Endpunkt <i>rPFS</i> können ausschließlich Ergebnisse der primären Analyse dargestellt werden, da nach Entblindung der Studie SPARTAN keine weitere Erhebung dieses Endpunkts vorgesehen war und somit keine Datenpunkte aus späteren Datenschnitten zur Verfügung stehen.</p>
	<p>EMA=European Medical Agency, FDA=Federal Joint Committee, ITT=Intention To Treat, RECIST=Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, rPFS=radiographisches progressionsfreies Überleben</p> <p>a: Aufgrund der radiographischen Messung der Erkrankungsprogression, wird für diesen – im Studienreport „PFS“ genannten – Endpunkt in diesem Dossier der Terminus radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS) verwendet.</p> <p>b: Bei den RECIST v1.1 Kriterien handelt es sich um eine Auflistung an definierten Regeln für die Bewertung von Weichteilmetastasen (fern und lokoregionär), welche das Ansprechen, die Stabilisierung und die Verschlechterung während einer Tumorerkrankung bestimmen.</p>

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für rPFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPARTAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT=Intention To Treat, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, rPFS=radiographisches progressionsfreies Überleben						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüffärzten sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Alle Wirksamkeitsendpunkte, welche auf einer radiographischen Tumorbewertung beruhen, wurden durch ein unabhängiges Prüfkomitee (BICR) bewertet. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *rPFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *rPFS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die hier dargestellten Daten beziehen sich auf die primäre Analyse und umfassen damit ausschließlich Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach der primären Analyse durchgeführt worden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *rPFS* daher als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *rPFS* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für rPFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN – primäre Analyse

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Primäre Analyse^e					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	200/806 (24,8)	40,51 [NA; NA]	0,29 [0,24; 0,36] 0,0001	0,0001
	Placebo+ADT	204/401 (50,9)	14,72 [14,49; 18,37]		
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, ITT= Intention To Treat, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, rPFS=radiographisches progressionsfreies Überleben, US=Vereinigte Staaten a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) e: Ergebnisse zum Endpunkt für die primäre Analyse, da nach Erreichen des primären Endpunkts und Entblinding der Studie keine weitere Erhebung dieses Endpunktes erfolgte und somit keine weiteren Datenpunkte zur Verfügung stehen. Quelle: (2)</p>					

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für rPFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN – primäre Analyse

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Primäre Analyse^e					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	220/806 (27,3)	40,51 [29,41; 40,51]	0,30 [0,25; 0,36] 0,0001	0,0001
	Placebo+ADT	219/401 (54,6)	14,65 [11,27; 17,97]		
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, ITT= Intention To Treat, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, rPFS=radiographisches progressionsfreies Überleben, US=Vereinigte Staaten</p> <p>a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) e: Ergebnisse zum Endpunkt für die primäre Analyse, da nach Erreichen des primären Endpunkts und Entblindung der Studie keine weitere Erhebung dieses Endpunktes erfolgte und somit keine weiteren Datenpunkte zur Verfügung stehen. Quelle: (2)</p>					

rPFS – primäre Analyse

Für den Endpunkt *rPFS* ist in der primären Analyse gemäß US regulatorischen Leitlinien der Zensierung bei 200 (24,8 %) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 204 (50,9 %) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Gemäß Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung ist dies bei 220 (27,3 %) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 219 (54,6 %) der Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT der Fall. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 40,51 Monaten, wohingegen für die Gruppe Placebo und ADT ein Median von 14,72 bzw. 14,65 Monaten vorliegt. Damit ist die mediane Zeit bis zum *rPFS* im Behandlungsarm mit Apalutamid um 25,79 bzw. um 25,86 Monate verlängert. Ein Vergleich beider Therapiearme gemäß den US regulatorischen Leitlinien der Zensierung ergibt ein HR von 0,29 [0,24; 0,36], $p < 0,0001$, während auf Grundlage der Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung ein nahezu identisches HR von 0,30 [0,25; 0,36], $p < 0,0001$ vorliegt. Dies bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung einer radiographisch nachweisbaren Fernmetastasierung oder einer lokoregionären Progression im Behandlungsarm mit Apalutamid statistisch signifikant um 71 % bzw. 70 % gegenüber einer Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird.

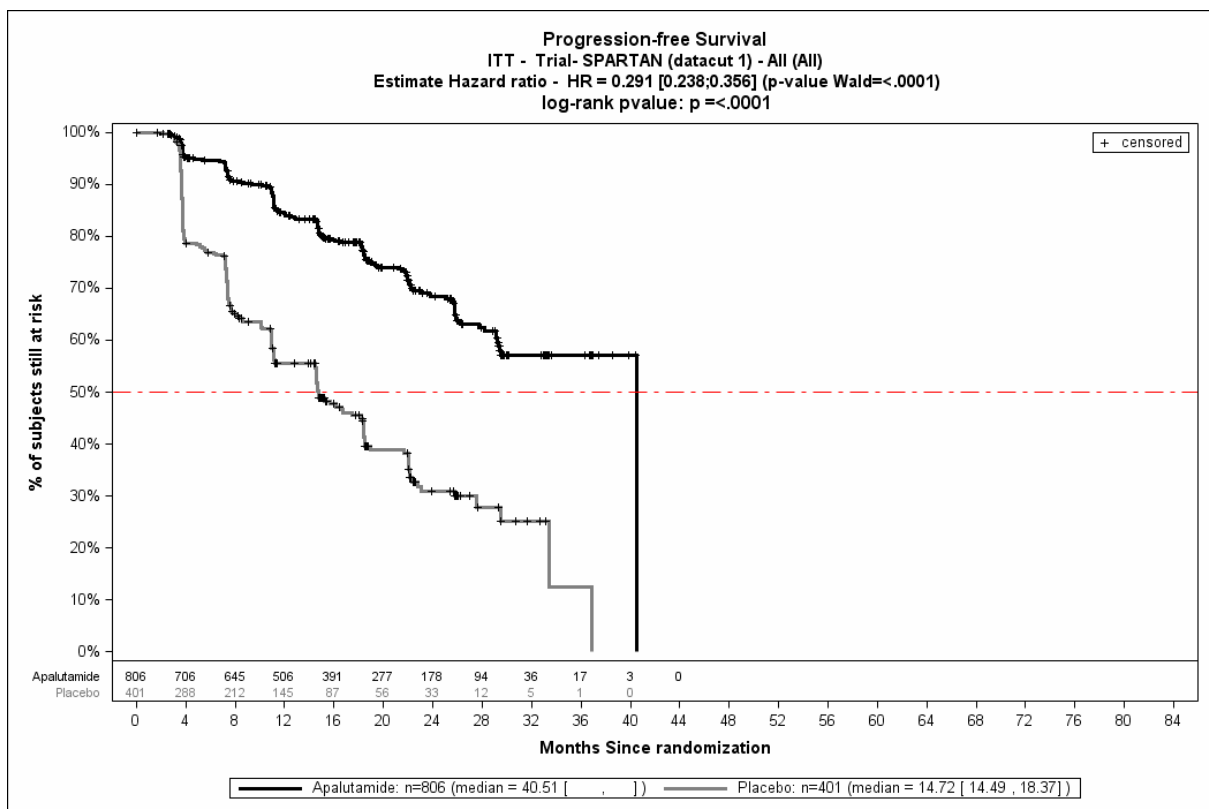


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve des rPFS (US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

Die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *rPFS* zeigt bei Anwendung der US regulatorischen Leitlinien der Zensierung einen eindeutigen Unterschied zugunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT (Abbildung 4-9).

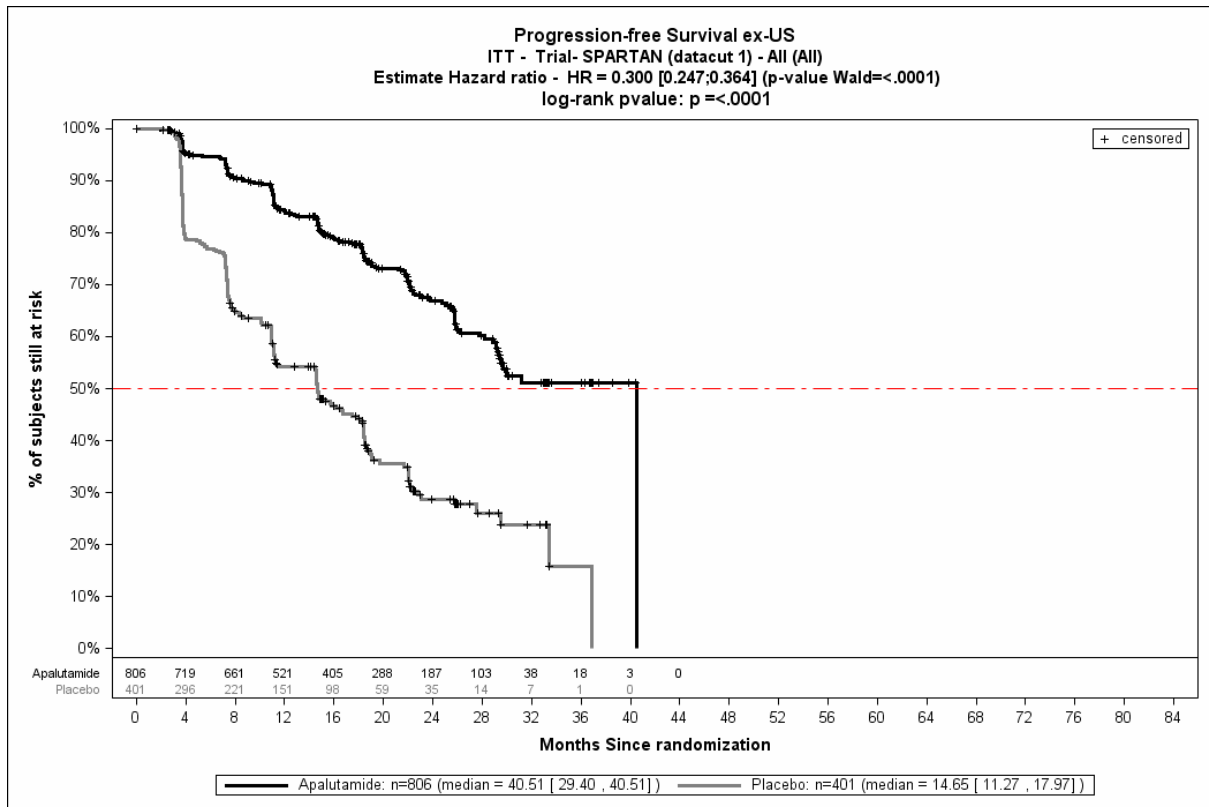


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve des *rPFS* (Ex-US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

Die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *rPFS* unter Anwendung der Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung verdeutlicht ebenfalls den Unterschied zugunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT (Abbildung 4-10).

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (SPARTAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.5 Morbidität – Zeit bis zur symptomatischen Progression

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Zeit bis zur symptomatischen Progression

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Die <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> in der Studie SPARTAN wird definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation eines der folgenden Ereignisse + 1 Tag:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung eines SRE wie pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder einer Strahlentherapie des Knochens. • Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie. • Entwicklung von klinisch signifikanten Symptomen aufgrund einer lokoregionären Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie. <p>Die Dokumentation der einzelnen Ereignisse durch den Prüfarzt umfasst, sofern zutreffend, auch assoziierte Nebenwirkungen, Begleitmedikationen sowie Begleitbehandlungen. Die Erhebung des Endpunkts symptomatische Progression erfolgt über die Behandlungsphase hinaus bis hin zur Nachbeobachtung (Follow-Up) zum Gesamtüberleben. Die Dokumentationslogik des Endpunkts <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> kann auch dem beigefügten Master-CRF entnommen werden. Patienten ohne eines der beschriebenen Ereignisse werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu welchem sie noch Ereignis-frei sind (87).</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden für die primäre Analyse und die zweite Interimsanalyse Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p> <p>Für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> werden Ergebnisse von insgesamt drei Datenschnitten präsentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse: 19.05.2017 • Zweite Interimsanalyse: 01.02.2019 • Dezember Datenschnitt: 01.12.2019
CRF=Case Report Form, ITT=Intention To Treat, SRE=Skelettbezogene Ereignisse	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur symptomatischen Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPARTAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch ^a

ITT=Intention To Treat, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie
a: Niedriges Verzerrungspotential für die Ergebnisse der primären Analyse, da eine Entblindung mit Crossover erst nach dem ersten Datenschnitt erfolgte und die primäre Analyse ausschließlich Daten vor Entblindung und Crossover umfasst, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüferärzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Operationalisierung und Dokumentationslogik des durch die Prüferärzte erhobenen Endpunkts *Zeit bis zur symptomatischen Progression* sind transparent im beigefügten Master-CRF nachzuvollziehen (87). Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass nach der primären Analyse ein Crossover von insgesamt 76 (19 %) der Studienteilnehmer des Kontroll- in den Interventionsarm erfolgte. Durch die in diesem Dossier zugrundeliegende konservative Auswertung der Daten des zweiten und dritten Datenschnitts nach dem ITT-Prinzip geht hiermit eine Unterschätzung des Therapieeffektes von Apalutamid im Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* einher, da verbleibenden Patienten des Kontrollarms durch das Crossover ermöglicht wird, von der symptomverzögernden Wirkung einer Therapie mit Apalutamid und ADT zu profitieren. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass ab dem Zeitpunkt

der Entblindung der Studie der Endpunkt *Zeit bis zur Symptomatischen Progression* nicht mehr systematisch, sondern nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes erhoben wird (88).

Aufgrund der Implikationen der Entblindung ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Zeit bis zur symptomatischen Progression* daher für die primäre Analyse als niedrig, für den zweiten sowie den Dezember Datenschnitt jedoch als hoch zu bewerten. Da sich die aus dem Crossover ergebende Verzerrung zuungunsten des Interventionsarms auswirkt, kann bei einem Ergebnis zugunsten von Apalutamid für diesen Endpunkt von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Zusammenfassend wird dementsprechend das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt als hoch eingestuft. Aufgrund der Verzerrung zuungunsten von Apalutamid wird bezüglich des Vorteils von Apalutamid trotzdem von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen.

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

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur symptomatischen Progression mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Primäre Analyse					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	64/806 (7,9)	NA [NA; NA]	0,45 [0,32; 0,63] 0,0001	0,0001
	Placebo+ADT	63/401 (15,7)	NA [36,83; NA]		
Zweite Interimsanalyse					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	129/806 (16,0)	NA [56,28; NA]	0,56 [0,43; 0,73] 0,0001	0,0001
	Placebo+ADT	93/401 (23,2)	NA [NA; NA]		
Dezember Datenschnitt					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	149/806 (18,5)	NA [NA; NA]	0,58 [0,45; 0,75]	/
	Placebo+ADT	102/401 (25,4)	NA [NA; NA]		

ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

a: ITT-Population

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: (2-4)

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die einzelnen Ereignisse der Zeit bis zur symptomatischen Progression des zu bewertenden Arzneimittels aus SPARTAN – primäre Analyse

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Primäre Analyse					
Skelettbezogene Ereignisse (SRE)					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	25/806 (3,1)	NA [NA; NA]	0,62 [0,34; 1,14]	0,1234
	Placebo+ADT	18/401 (4,5)	NA [NA; NA]		
Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	35/806 (4,3)	NA [NA; NA]	0,56 [0,34; 0,92]	0,0205
	Placebo+ADT	28/401 (7,0)	NA [36,83; NA]		
Klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	18/806 (2,2)	NA [NA; NA]	0,34 [0,18; 0,62]	0,0003
	Placebo+ADT	24/401 (6,0)	NA [NA; NA]		
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (2)					

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die einzelnen Ereignisse der Zeit bis zur symptomatischen Progression des zu bewertenden Arzneimittels aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zweite Interimsanalyse					
Skelettbezogene Ereignisse (SRE)					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	44/806 (5,5)	NA [NA; NA]	0,60 [0,38; 0,96] 0,0315	0,0298
	Placebo+ADT	31/401 (7,7)	NA [NA; NA]		
Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	64/806 (7,9)	NA [NA; NA]	0,60 [0,41; 0,88] 0,0082	0,0075
	Placebo+ADT	46/401 (11,5)	NA [NA; NA]		
Klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	39/806 (4,8)	NA [NA; NA]	0,54 [0,33; 0,87] 0,0121	0,0108
	Placebo+ADT	30/401 (7,5)	NA [NA; NA]		
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (3)					

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die einzelnen Ereignisse der Zeit bis zur symptomatischen Progression des zu bewertenden Arzneimittels aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Dezember Datenschnitt					
Skelettbezogene Ereignisse (SRE)					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	51/806 (6,3)	NA [NA; NA]	0,64 [0,41; 0,99]	/
	Placebo+ADT	33/401 (8,2)	NA [NA; NA]		
Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	77/806 (9,6)	NA [NA; NA]	0,60 [0,42; 0,85]	/
	Placebo+ADT	54/401 (13,5)	NA [NA; NA]		
Klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	45/806 (5,6)	NA [NA; NA]	0,62 [0,39; 0,97]	/
	Placebo+ADT	31/401 (7,7)	NA [NA; NA]		
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (4)					

Zeit bis zur symptomatischen Progression – primäre Analyse

Für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* ist in der primären Analyse bei 64 (7,9 %) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 63 (15,7 %) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Der Median wird zum Datenschnitt in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Beim Vergleich des 25 %-Quantil zeigt sich für die Gruppe Placebo und ADT eine Zeit ohne symptomatische Progression von 29,7 Monaten. Im Interventionsarm Apalutamid und ADT wird auch das 25 %-Quantil nicht erreicht. Der Vergleich beider Therapiearme ergibt ein HR von 0,45 [0,32; 0,63], $p < 0,0001$. Dies bedeutet, dass das Risiko einer symptomatischen Progression im Behandlungsarm mit Apalutamid statistisch signifikant um 55 % gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird. Abbildung 4-11 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve der primären Analyse.

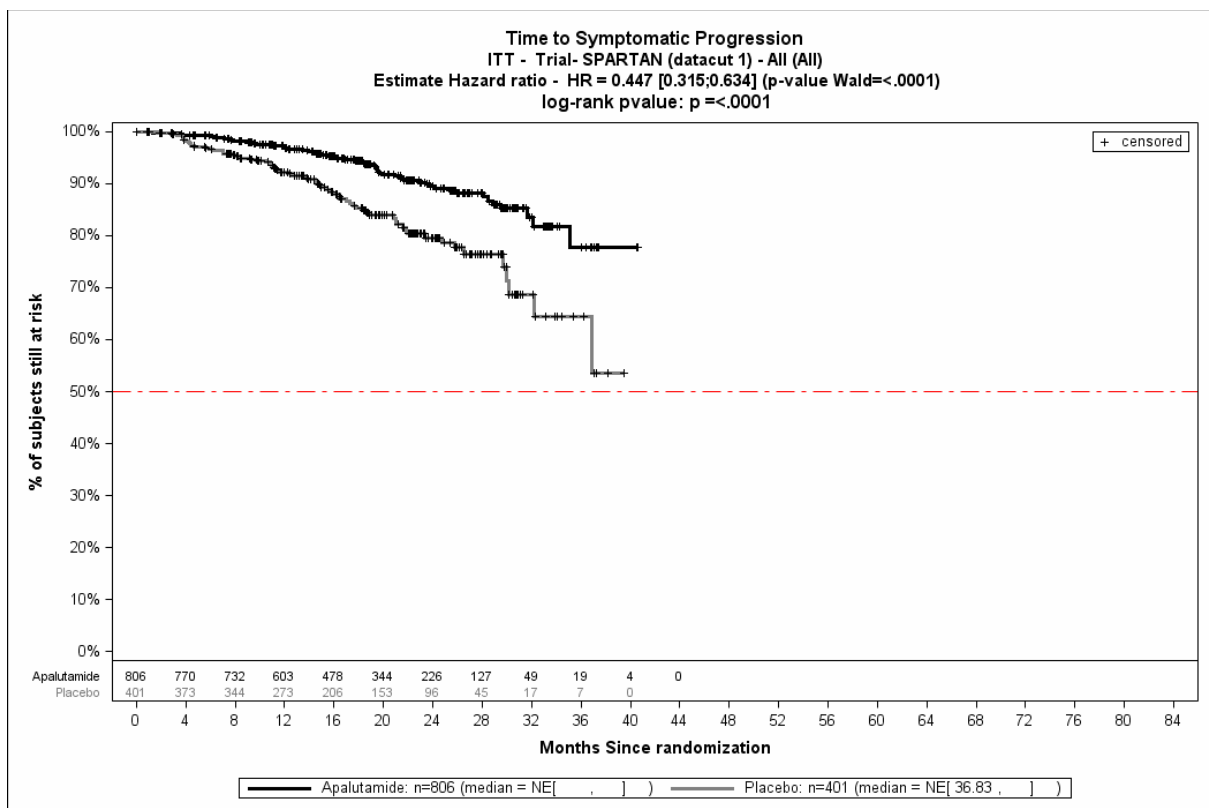


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur symptomatischen Progression aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

Zeit bis zur symptomatischen Progression – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse ist für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* bei 129 (16,0 %) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 93 (23,2 %) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Der Median wird zur zweiten Interimsanalyse in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Beim Vergleich des 25 %-

Quantil zeigt sich für die Gruppe Placebo und ADT eine Zeit ohne symptomatische Progression von 31,9 Monaten, während im Interventionsarm Apalutamid und ADT diese Zeit rund 51,9 Monate beträgt. Der Vergleich beider Therapiearme ergibt ein HR von 0,56 [0,43; 0,73], $p < 0,0001$. Dies bedeutet, dass – trotz des erfolgten Crossovers – das Risiko einer symptomatischen Progression im Behandlungsarm mit Apalutamid statistisch signifikant auf dem 5 % Niveau um 44 % gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird.

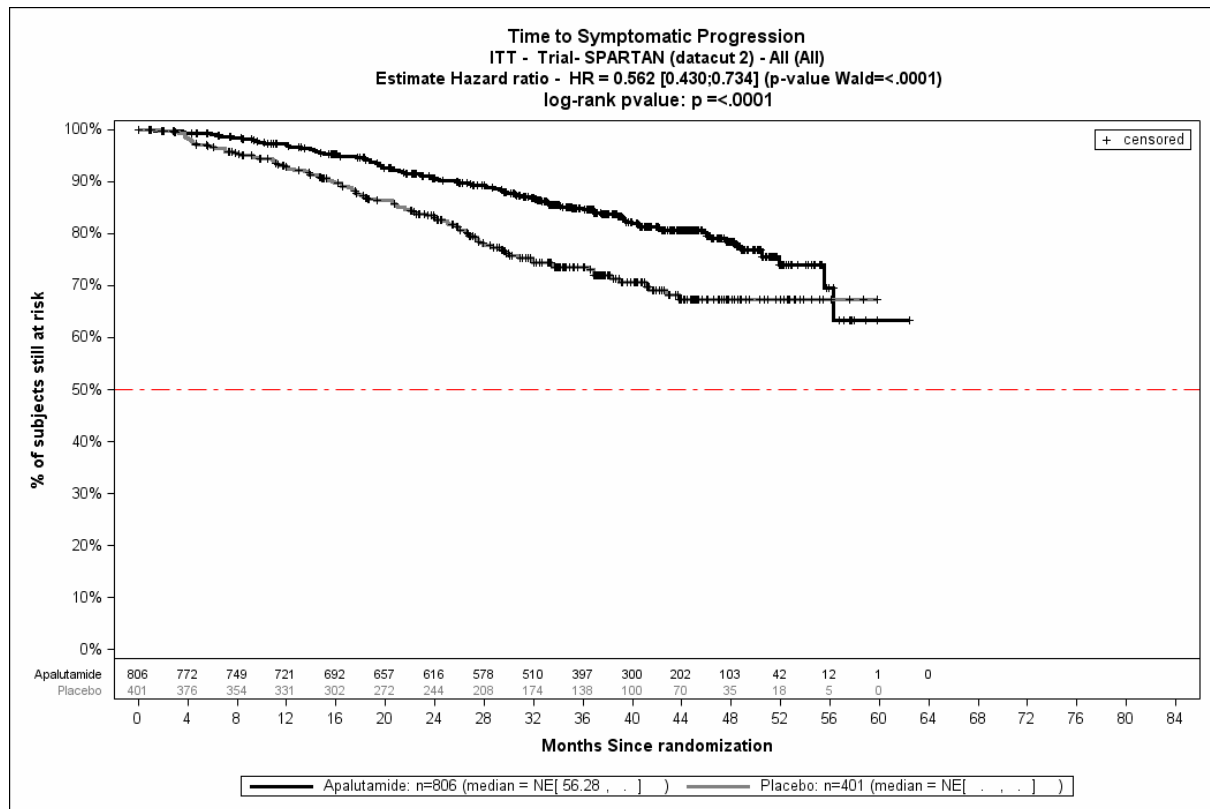


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur symptomatischen Progression aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Quelle: (3)

Die Kaplan-Meier-Kurve zur zweiten Interimsanalyse des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression* demonstriert den konsistenten, signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Apalutamid für die ITT-Population (Abbildung 4-12).

Zeit bis zur symptomatischen Progression – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ist für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* bei 149 (18,5 %) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 102 (25,4 %) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Der Median wird zum Dezember Datenschnitt in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Beim Vergleich des 25 %-Quantil zeigt sich für den Kontrollarm Placebo und ADT eine Zeit ohne symptomatische Progression von 33,4 Monaten, während im Interventionsarm Apalutamid und ADT diese Zeit rund 55,6 Monate beträgt. Der Vergleich beider Therapiearme ergibt ein HR von 0,58

[0,45; 0,75]. Dies bedeutet, dass – trotz des erfolgten Crossovers – das Risiko einer symptomatischen Progression im Behandlungsarm mit Apalutamid auf dem 5 % Niveau statistisch signifikant um 42 % gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird.

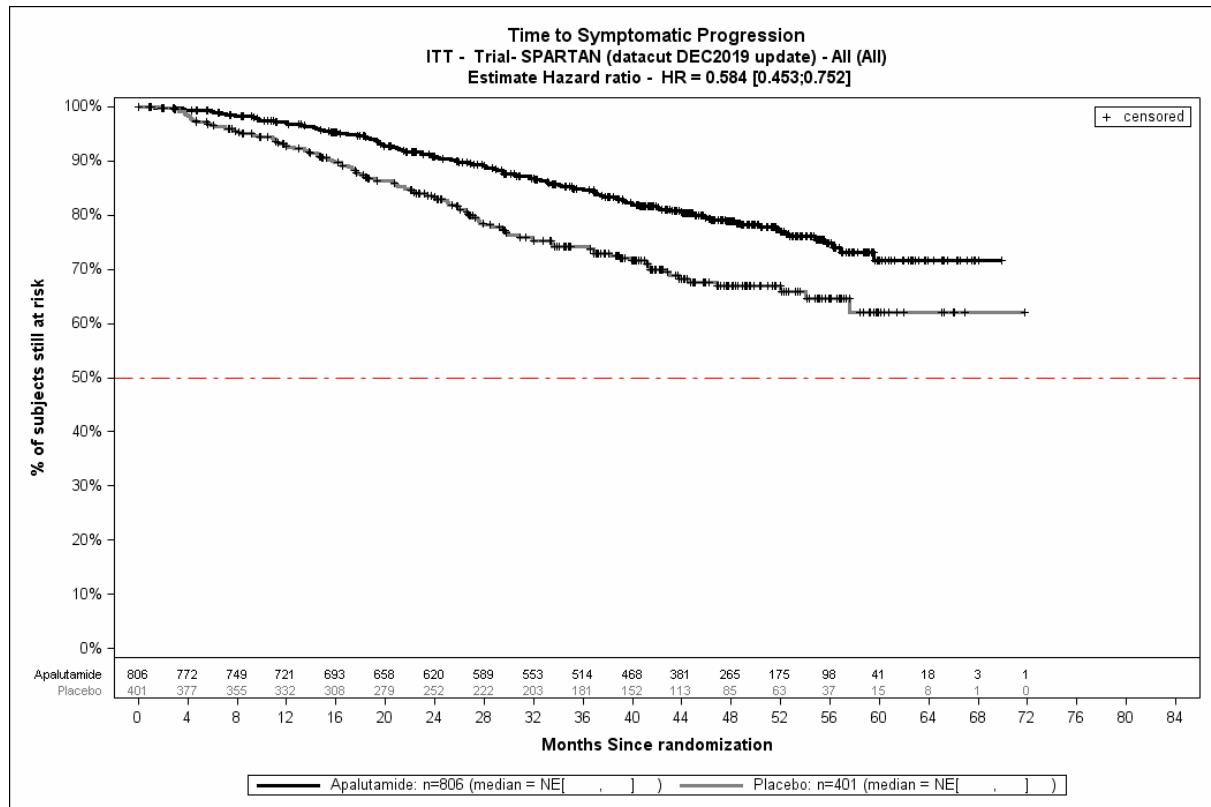


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur symptomatischen Progression aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Die Kaplan-Meier-Kurve zum Dezember Datenschnitt des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression* demonstriert den konsistenten, signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Apalutamid für die ITT-Population (Abbildung 4-13).

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (SPARTAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.6 Morbidität – Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Die <i>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</i> wird in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Dokumentation einer neuen, zytotoxischen Chemotherapie für das Prostatakarzinom, die dem Patienten verabreicht wird + 1 Tag. Die Zeit bis zum Beginn der zytotoxischen Chemotherapie für Patienten, die keine zytotoxische Chemotherapie beginnen, d. h. ohne Ereignis sind, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt an dem kein Ereignis vorlag, zensiert.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden für die primäre Analyse und die zweite Interimsanalyse Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p> <p>Für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</i> werden Ergebnisse von insgesamt drei Datenschnitten präsentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse: 19.05.2017 • Zweite Interimsanalyse: 01.02.2019 • Dezember Datenschnitt: 01.12.2019
ITT=Intention To Treat	

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPARTAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch ^a
ITT=Intention To Treat, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie a: Niedriges Verzerrungspotential für die Ergebnisse der primären Analyse, da eine Entblindung mit Crossover erst nach dem ersten Datenschnitt erfolgte und die primäre Analyse ausschließlich Daten vor Entblindung und Crossover umfasst, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Die erhobenen Daten geben keinen Hinweis darauf, dass Faktoren bestanden, die einen relevanten Einfluss auf den Zeitpunkt der Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie haben. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass nach der primären Analyse ein Crossover von insgesamt 76 (19 %) der Studienteilnehmer des Kontroll- in den Interventionsarm erfolgte. Ungeachtet dessen wird die Auswertung der Daten zum Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* auch für den zweiten und dritten Datenschnitt innerhalb der ITT-Population vorgenommen, sodass ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wird. Da sich die aus dem Crossover ergebende Verzerrung zuungunsten des Interventionsarms auswirkt, kann bei einem Ergebnis zugunsten von Apalutamid für diesen Endpunkt von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass ab dem Zeitpunkt der Entblindung der Studie die Krankheitsprogression nicht mehr systematisch, sondern nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes erhoben wird (88). Aufgrund der Implikationen der Entblindung ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* daher für die primäre Analyse als niedrig, für den zweiten sowie dritten Datenschnitt jedoch als hoch zu bewerten. Zusammenfassend wird dementsprechend das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* als hoch eingestuft. Aufgrund der

Verzerrung zuungunsten von Apalutamid wird bezüglich des Vorteils von Apalutamid trotzdem von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen.

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

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittelaus aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Primäre Analyse					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	46/806 (5,7)	NA [NA; NA]	0,44 [0,29; 0,66] 0,0001	0,0001
	Placebo+ADT	44/401 (11,0)	NA [NA; NA]		
Zweite Interimsanalyse					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	115/806 (14,3)	NA [NA; NA]	0,60 [0,45; 0,80] 0,0005	0,0004
	Placebo+ADT	82/806 (20,4)	NA [NA; NA]		
Dezember Datenschnitt					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	149/806 (18,5)	NA [NA; NA]	0,62 [0,48; 0,80]	/
	Placebo+ADT	100/401 (24,9)	NA [NA; NA]		
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (2-4)					

Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie – primäre Analyse

Für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* ist in der primären Analyse bei 46 (5,7 %) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 44 (11,0 %) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Der Median wird zum Datenschnitt in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Beim Vergleich des 25 %-Quantils, zeigt sich für die Gruppe Placebo und ADT eine *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* von 34,1 Monaten, während die Zeit bei Patienten in der Gruppe Apalutamid und ADT 37,1 Monate beträgt. Ein Vergleich beider Therapiearme ergibt ein HR von 0,44 [0,29; 0,66], $p < 0,0001$, im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko der Initiierung einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie im Behandlungsarm mit Apalutamid statistisch signifikant um 56 % gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird. Abbildung 4-14 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve der primären Analyse.

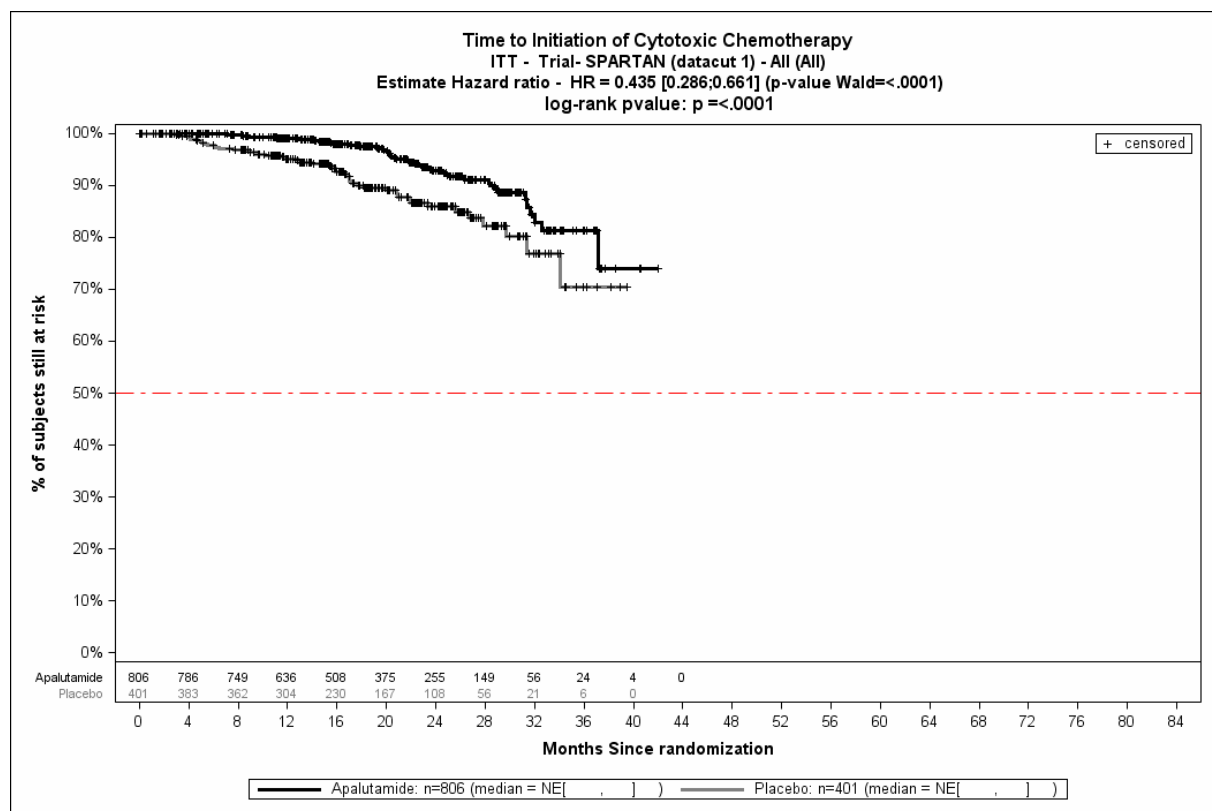


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse ist für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* bei 115 (14,3 %) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 82 (20,4 %) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Der

Median wird zur zweiten Interimsanalyse in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Beim Vergleich des 25 %-Quantil zeigt sich für die Gruppe Placebo und ADT eine *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* von 41,9 Monaten, während im Interventionsarm Apalutamid und ADT diese Zeit 52,5 Monate beträgt. Der Vergleich beider Therapiearme ergibt ein HR von 0,60 [0,45; 0,80], $p=0,0005$. Dies bedeutet, dass – trotz des erfolgten Crossovers – das Risiko der Initiierung einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie im Behandlungsarm mit Apalutamid statistisch signifikant um 40 % gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird.

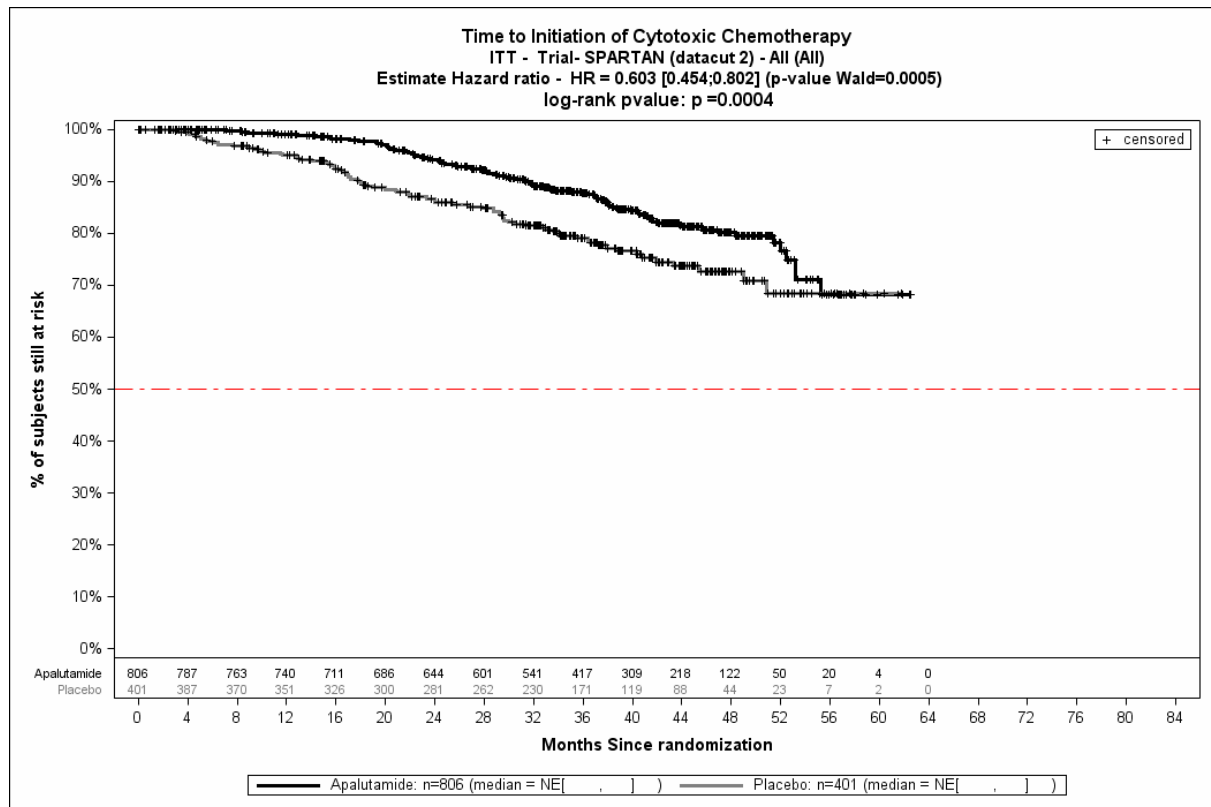


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Quelle: (3)

Die Kaplan-Meier-Kurve zur zweiten Interimsanalyse des Endpunktes *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* demonstriert den konsistenten, signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Apalutamid für die ITT-Population (Abbildung 4-15).

Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ist für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* bei 149 (18,5 %) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 100 (24,9 %) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Der Median wird zum Dezember Datenschnitt in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Beim Vergleich des 25 %-Quantil zeigt sich für den Kontrollarm Placebo und ADT eine Zeit bis zur

Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie von 41,9 Monaten, während im Interventionsarm Apalutamid und ADT diese Zeit 55,3 Monate beträgt. Der Vergleich beider Therapiearme ergibt ein HR von 0,62 [0,48; 0,80]. Dies bedeutet, dass – trotz des erfolgten Crossovers – das Risiko der Initiierung einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie im Behandlungsarm mit Apalutamid auf dem 5 % Niveau statistisch signifikant um 38 % gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird. Die Kaplan-Meier-Kurve zum Dezember Datenschnitt des Endpunktes *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* demonstriert den konsistenten, signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Apalutamid für die ITT-Population (Abbildung 4-16)

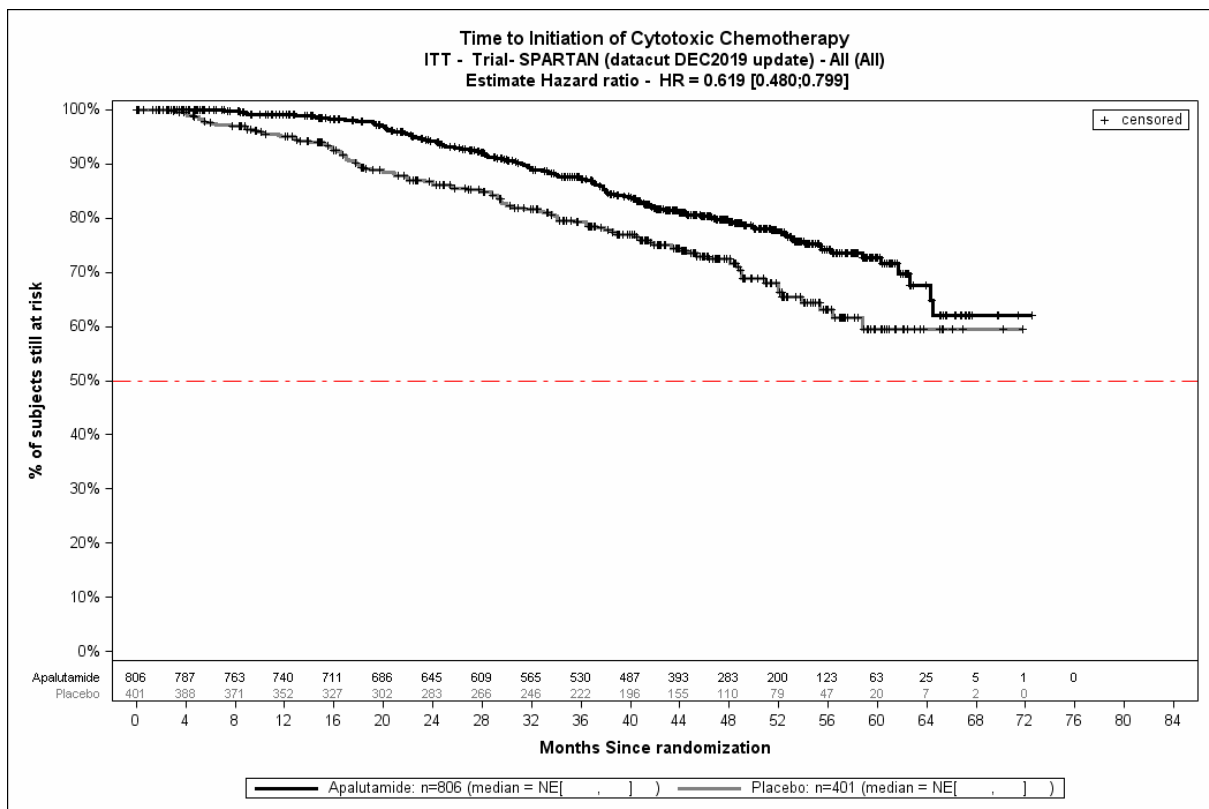


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (SPARTAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.7 Morbidität – EQ-5D – Visuelle Analogskala (VAS)

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D (VAS)

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Erhebung zur Baseline, anschließende Erhebung bei jeder geplanten Visite sowie während der Langzeit-Nachbeobachtungsphase für ein Jahr nach Behandlungsende (11):</p> <ul style="list-style-type: none"> • An Tag 1 der Zyklen 1-6 • An Tag 1 alle zwei Zyklen der Zyklen 7-13 • An Tag 1 alle vier Zyklen der restlichen Zyklen (± 2 Tage) <p>Das Instrument <i>EQ-5D</i> ist ein generisches Messinstrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist.</p> <p>Domäne <i>EQ-5D (VAS)</i>: Die <i>EQ-5D (VAS)</i> ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen.</p> <p>Klinisch bedeutsame Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Patienten ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden ist. Patienten ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Important Difference, MID) wird ein Unterschied um mindestens 7 und 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um mindestens 7 und 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um mindestens 7 und 10 Punkte operationalisiert.</p> <p>Zudem werden die Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus dargestellt.</p> <p>Für den Endpunkt <i>EQ-5D (VAS)</i> werden Ergebnisse von insgesamt drei Datenschnitten präsentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse: 19.05.2017 • Zweite Interimsanalyse: 01.02.2019 • Dezember Datenschnitt: 01.12.2019
EQ-5D=European Quality of Life 5 Dimension, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle, VAS=Visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Gesundheitszustand gemäß EQ 5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPARTAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch ^a

EQ-5D=European Quality of Life 5 Dimension, ITT=Intention To Treat, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie
a: Niedriges Verzerrungspotential für die Ergebnisse der primären Analyse, da eine Entblindung mit Crossover erst nach dem ersten Datenschnitt erfolgte und die primäre Analyse ausschließlich Daten vor Entblindung und Crossover umfasst, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *EQ-5D (VAS)* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D (VAS)* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass nach der primären Analyse ein Crossover von insgesamt 76 (19 %) der Studienteilnehmer des Kontroll- in den Interventionsarm erfolgte. Ungeachtet dessen wird die Auswertung der Daten zum Endpunkt *EQ-5D (VAS)* auch für den zweiten und dritten Datenschnitt innerhalb der ITT-Population vorgenommen, sodass ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wird. Aufgrund der Implikationen der Entblindung ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D (VAS)* daher für die primäre Analyse als niedrig, für den zweiten sowie dritten Datenschnitt jedoch als hoch zu bewerten. Zusammenfassend wird dementsprechend das Verzerrungspotential für den Endpunkt *EQ-5D (VAS)* als hoch eingestuft. Der Endpunkt mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *EQ-5D (VAS)* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß SAP definiert als

die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten.

Da der Endpunkt *EQ-5D (VAS)* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EQ-5D-5L* aus der ITT-Population herausgerechnet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D (VAS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse zur Rücklaufquote des EQ-5D (VAS) nach Erhebungszeitpunkt – primäre Analyse

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo+ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) ^b	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) ^b
Primäre Analyse										
Baseline	790	803	98,4	806	98,0	393	398	98,7	401	98,0
Zyklus 2	777	788	98,6	806	96,4	386	391	98,7	401	96,3
Zyklus 3	767	774	99,1	806	95,2	380	383	99,2	401	94,8
Zyklus 4	738	753	98,0	805	91,7	371	373	99,5	401	92,5
Zyklus 5	715	727	98,3	804	88,9	351	358	98,0	401	87,5
Zyklus 6	693	701	98,9	804	86,2	301	303	99,3	400	75,3
Zyklus 7	673	683	98,5	803	83,8	283	287	98,6	398	71,1
Zyklus 9	645	660	97,7	801	80,5	263	268	98,1	397	66,2
Zyklus 11	612	629	97,3	794	77,1	221	223	99,1	394	56,1
Zyklus 13	589	603	97,7	790	74,6	199	201	99,0	392	50,8
Zyklus 17	457	471	97,0	782	58,4	135	140	96,4	387	34,9
Zyklus 21	351	367	95,6	771	45,5	83	87	95,4	377	22,0
Zyklus 25	257	264	97,3	764	33,6	53	54	98,1	372	14,2
Zyklus 29	167	171	97,7	754	22,1	35	35	100,0	364	9,6
Zyklus 33	88	94	93,6	747	11,8	12	13	92,3	361	3,3
Zyklus 37	34	35	97,1	745	4,6	4	4	100,0	360	1,1
Zyklus 41	13	14	92,9	744	1,7	1	1	100,0	360	0,3

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

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo+ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) ^b	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) ^b
Zyklus 45	4	4	100	744	0,5	0	0	-	359	0,0

ADT=Androgendeprivationstherapie, EQ-5D= European Quality of Life 5 Dimension, ITT= Intention To Treat, VAS= Visuelle Analogskala
a: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.
b: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Patienten. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.
Quelle: (2, 11)

Die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EQ 5D 5L VAS* liegt für beide Therapiearme für alle Erhebungszeitpunkte zur primären Analyse bei über 90 %. Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. Auch für diese Population ist zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 90 %. Für den Placebo-Arm liegen die Rücklaufquoten bis Zyklus 7 und für den Apalutamid-Arm bis Zyklus 13 über 70 %.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse zur Rücklaufquote des EQ-5D (VAS) nach Erhebungszeitpunkt – zweite Interimsanalyse

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo+ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) ^b	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) ^b
Zweite Interimsanalyse										
Baseline	790	803	98,4	806	98,0	393	398	98,7	401	98,0
Zyklus 2	777	788	98,6	806	96,4	386	391	98,7	401	96,3
Zyklus 3	767	774	99,1	806	95,2	380	383	99,2	401	94,8
Zyklus 4	738	753	98,0	805	91,7	371	373	99,5	401	92,5
Zyklus 5	715	727	98,3	804	88,9	351	358	98,0	401	87,5
Zyklus 6	693	701	98,9	804	86,2	301	304	99,0	400	75,3
Zyklus 7	676	686	98,5	803	84,2	284	288	98,6	398	71,4
Zyklus 9	652	667	97,8	801	81,4	264	269	98,1	397	66,5
Zyklus 11	618	634	97,5	794	77,8	222	224	99,1	394	56,3
Zyklus 13	601	615	97,7	790	76,1	205	206	99,5	392	52,3
Zyklus 17	554	574	96,5	779	71,1	161	169	95,3	387	41,6
Zyklus 21	513	533	96,2	763	67,2	109	114	95,6	374	29,1
Zyklus 25	479	492	97,4	748	64,0	75	76	98,7	368	20,4
Zyklus 29	447	460	97,2	724	61,7	46	49	93,9	350	13,1
Zyklus 33	406	423	96,0	703	57,8	33	33	100,0	338	9,8
Zyklus 37	341	353	96,6	686	49,7	13	13	100,0	326	4,0
Zyklus 41	266	272	97,8	668	39,8	4	4	100,0	314	1,3

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

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo+ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) ^b	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) ^b
Zweite Interimsanalyse										
Zyklus 45	199	206	96,6	656	30,3	1	1	100,0	308	0,3
Zyklus 49	136	139	97,8	641	21,2	1	1	100,0	303	0,3
Zyklus 53	84	88	95,5	636	13,2	1	1	100,0	296	0,3
ADT=Androgendeprivationstherapie, EQ-5D= European Quality of Life 5 Dimension, ITT= Intention To Treat, VAS= Visuelle Analogskala a: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. b: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Patienten. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Quelle: (3)										

Die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EQ 5D 5L VAS* liegt für beide Therapiearme für alle Erhebungszeitpunkte zur zweiten Interimsanalyse bei über 98 %. Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. Auch für diese Population ist zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 98 %. Für den Placebo-Arm liegen die Rücklaufquoten bis Zyklus 7 und für den Apalutamid-Arm bis Zyklus 17 über 70 %.

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse zur Rücklaufquote des EQ-5D (VAS) nach Erhebungszeitpunkt – Dezember Datenschnitt

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo+ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) ^b	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) ^b
Dezember Datenschnitt										
Baseline	790	803	98,4	806	98,0	393	398	98,7	401	98,0
Zyklus 2	777	788	98,6	806	96,4	386	391	98,7	401	96,3
Zyklus 3	767	774	99,1	806	95,2	380	383	99,2	401	94,8
Zyklus 4	738	753	98,0	805	91,7	371	373	99,5	401	92,5
Zyklus 5	715	727	98,3	804	88,9	351	358	98,0	401	87,5
Zyklus 6	693	701	98,9	804	86,2	301	304	99,0	400	75,3
Zyklus 7	676	686	98,5	803	84,2	284	288	98,6	398	71,4
Zyklus 9	652	667	97,8	801	81,4	264	269	98,1	397	66,5
Zyklus 11	618	634	97,5	794	77,8	222	224	99,1	394	56,3
Zyklus 13	601	615	97,7	790	76,1	205	206	99,5	392	52,3
Zyklus 17	554	574	96,5	779	71,1	161	169	95,3	387	41,6
Zyklus 21	513	533	96,2	763	67,2	109	114	95,6	374	29,1
Zyklus 25	479	492	97,4	748	64,0	75	76	98,7	368	20,4
Zyklus 29	449	462	97,2	724	62,0	46	49	93,9	350	13,1
Zyklus 33	411	428	96,0	702	58,5	33	33	100,0	338	9,8
Zyklus 37	378	391	96,7	683	55,3	13	13	100,0	324	4,0
Zyklus 41	341	351	97,2	661	51,6	4	4	100,0	307	1,3

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

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo+ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) ^b	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) ^b
Dezember Datenschnitt										
Zyklus 45	311	318	97,8	634	49,1	1	1	100,0	294	0,3
Zyklus 49	260	264	98,5	605	43,0	1	1	100,0	282	0,4
Zyklus 53	195	202	96,5	584	33,4	1	1	100,0	269	0,4
ADT=Androgendeprivationstherapie, EQ-5D= European Quality of Life 5 Dimension, ITT= Intention To Treat, VAS= Visuelle Analogskala a: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. b: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Patienten. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Quelle: (4)										

Die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EQ 5D 5L VAS* liegt für beide Therapiearme für alle Erhebungszeitpunkte zum Dezember Datenschnitt bei über 98 %. Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. Auch für diese Population ist zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 98 %. Für den Placebo-Arm liegen die Rücklaufquoten bis Zyklus 7 und für den Apalutamid-Arm bis Zyklus 17 über 70 %.

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN (Responderanalyse)

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
<i>Verbesserung (MID 7 Punkte)</i>									
SPARTAN	374/806 (46,4)	18,53 [12,85; NA]	163/401 (40,6)	NA [11,07; NA]	1,27 [1,00; 1,62] 0,0605	1,14 [1,00; 1,32] 0,0530	5,90 [-0,10; 11,80] 0,0524	1,11 [0,92; 1,34] 0,2613	0,2611
<i>Verschlechterung (MID 7 Punkte)</i>									
SPARTAN	432/806 (53,6)	10,02 [7,42; 14,85]	198/401 (49,4)	11,30 [6,47; 18,50]	1,18 [0,93; 1,50] 0,1981	1,08 [0,96; 1,22] 0,1777	4,10 [-1,90; 10,10] 0,1778	0,96 [0,81; 1,14] 0,6177	0,6204
<i>Verbesserung (MID 10 Punkte)</i>									
SPARTAN	313/806 (38,8)	NA [NA; NA]	141/401 (35,2)	NA [NA; NA]	1,17 [0,92; 1,50] 0,2266	1,11 [0,94; 1,30] 0,2038	3,80 [-2,00; 9,50] 0,2022	1,06 [0,87; 1,30] 0,5481	0,5481
<i>Verschlechterung (MID 10 Punkte)</i>									
SPARTAN	408/806 (50,6)	14,69 [9,96; 23,95]	188/401 (46,9)	14,85 [9,27; 18,59]	1,16 [0,91; 1,47] 0,2539	1,08 [0,95; 1,22] 0,2296	3,70 [-2,30; 9,70] 0,2295	0,93 [0,78; 1,11] 0,4281	0,4280

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Zweite Interimsanalyse									
Verbesserung (MID 7 Punkte)									
SPARTAN	390/806 (48,4)	18,66 [12,91; NA]	166/401 (41,4)	36,99 [11,01; NA]	1,33 [1,05; 1,69] 0,0231	1,17 [1,02; 1,34] 0,0199	7,1 [1,1; 13,0] 0,0195	1,10 [0,92; 1,33] 0,3042	0,3040
Verschlechterung (MID 7 Punkte)									
SPARTAN	463/806 (57,4)	10,02 [7,43; 15,05]	201/401 (50,1)	11,30 [6,47; 18,53]	1,34 [1,05; 1,70] 0,0205	1,14 [1,02; 1,28] 0,0174	7,2 [1,3; 13,2] 0,0175	0,95 [0,80; 1,13] 0,5814	0,5846
Verbesserung (MID 10 Punkte)									
SPARTAN	332/806 (41,2)	51,71 [44,35; NA]	145/401 (36,2)	NA [36,99; NA]	1,24 [0,97; 1,59] 0,0970	1,14 [0,98; 1,33] 0,0857	5,1 [-0,7; 11,0] 0,0842	1,05 [0,86; 1,28] 0,6586	0,6561
Verschlechterung (MID 10 Punkte)									
SPARTAN	439/806 (54,5)	14,75 [9,96; 25,79]	191/401 (47,6)	15,70 [9,27; 22,11]	1,31 [1,03; 1,67] 0,0307	1,14 [1,01; 1,29] 0,0263	6,8 [0,8; 12,8] 0,0262	0,93 [0,78; 1,10] 0,3907	0,3906

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Dezember Datenschnitt									
Verbesserung (MID 7 Punkte)									
SPARTAN	393/806 (48,8)	18,66 [12,91; NA]	166/401 (41,4)	36,99 [11,01; NA]	1,35 [1,06; 1,72]	1,18 [1,03; 1,35]	7,5 [1,5; 13,4]	1,10 [0,92; 1,33]	/
Verschlechterung (MID 7 Punkte)/									
SPARTAN	474/806 (58,8)	10,02 [7,43; 15,05]	201/401 (50,1)	11,30 [6,47; 18,53]	1,42 [1,11; 1,80]	1,17 [1,05; 1,31]	8,6 [2,7; 14,6]	0,95 [0,80; 1,13]	/
Verbesserung (MID 10 Punkte)									
SPARTAN	334/806 (41,4)	NA [51,71; NA]	145/401 (36,2)	NA [36,99; NA]	1,25 [0,98; 1,60]	1,15 [0,99; 1,34]	5,4 [-0,4; 11,2]	1,05 [0,86; 1,28]	/
Verschlechterung (MID 10 Punkte)									
SPARTAN	447/806 (55,5)	14,75 [9,96; 25,79]	191/401 (47,6)	15,70 [9,27; 22,11]	1,37 [1,07; 1,74]	1,16 [1,03; 1,31]	7,8 [1,8; 13,8]	0,93 [0,78; 1,10]	/
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (2-4)									

EQ-5D (VAS) – primäre Analyse

Für den Gesundheitszustand gemäß *EQ-5D (VAS)* zeigen sich in der Studie SPARTAN zur primären Analyse keine signifikanten Unterschiede zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT in Bezug auf die Verbesserung bzw. Verschlechterung unter den gewählten MIDs von 7 und 10 Punkten. Abbildung 4-17 bis Abbildung 4-20 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven. Anhang 4-G zeigt zudem die Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus.

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

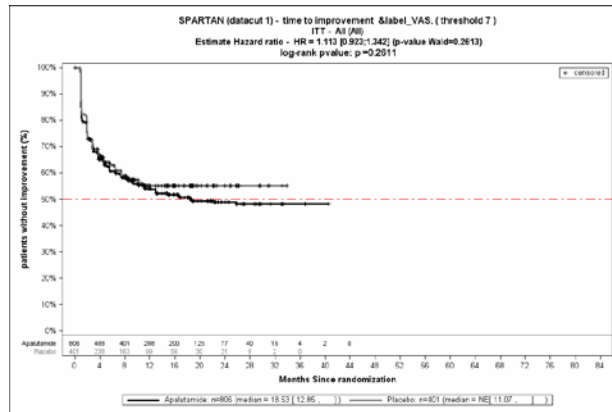


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 7 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – primäre Analyse

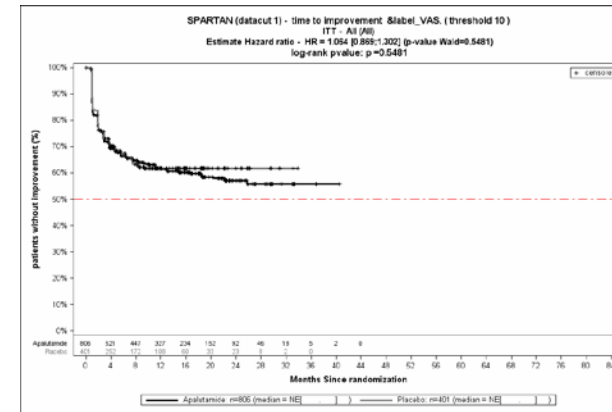


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 10 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – primäre Analyse

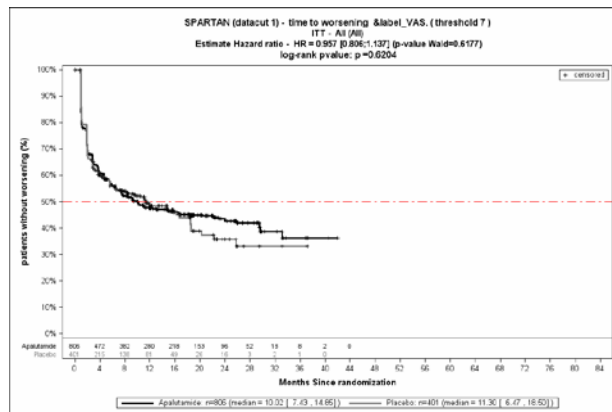


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 7 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – primäre Analyse

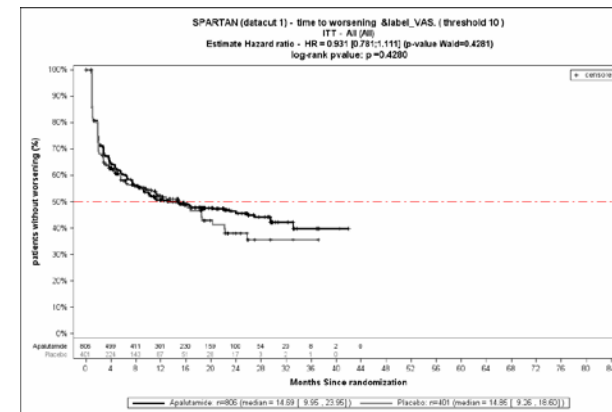


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 10 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

EQ-5D (VAS) – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich für den Gesundheitszustand gemäß *EQ-5D (VAS)*, konsistent zu den Ergebnissen der primären Analyse, keine signifikanten Unterschiede zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT in Bezug auf die Verbesserung bzw. Verschlechterung unter den gewählten MIDs von 7 und 10 Punkten (Tabelle 4-54). Abbildung 4-21 bis Abbildung 4-24 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven basierend auf der zweiten Interimsanalyse. Anhang 4-G zeigt zudem die Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus.

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

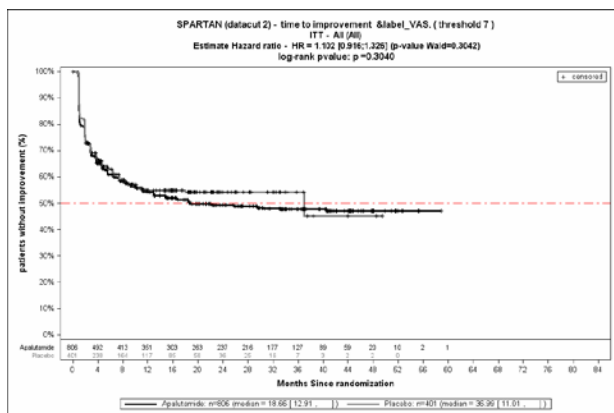


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 7 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

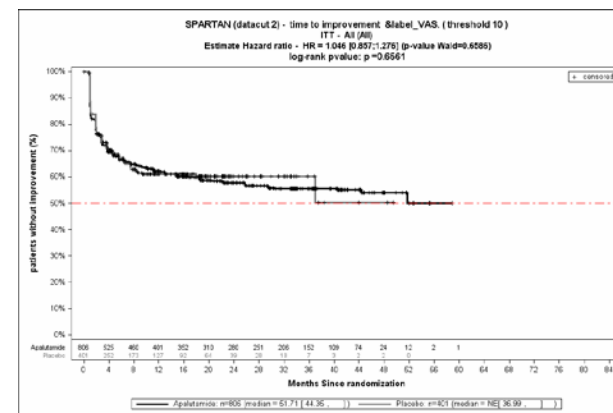


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 10 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

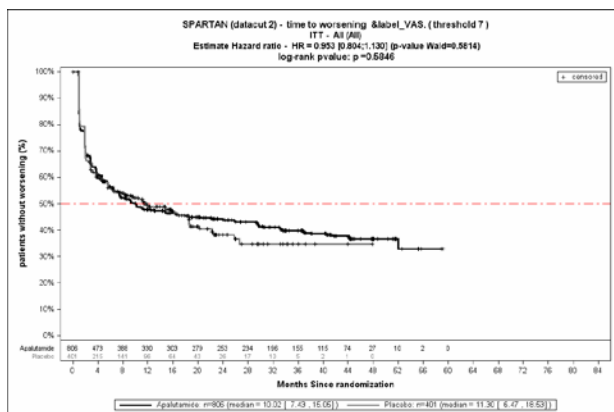


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 7 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

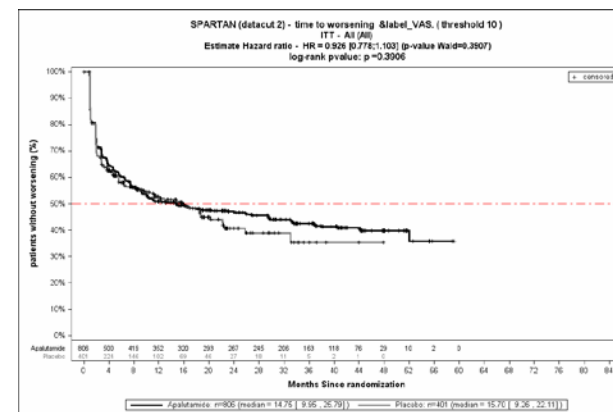


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 10 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse
Quelle: (3)

EQ-5D (VAS) – Dezember Datenschnitt

Für den Gesundheitszustand gemäß *EQ-5D (VAS)* zeigen sich in der Studie SPARTAN zum Dezember Datenschnitt keine signifikanten Unterschiede zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT in Bezug auf die Verbesserung bzw. Verschlechterung unter den gewählten MIDs von 7 und 10 Punkten. Abbildung 4-25 bis Abbildung 4-28 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven. Anhang 4-G zeigt zudem die Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus.

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

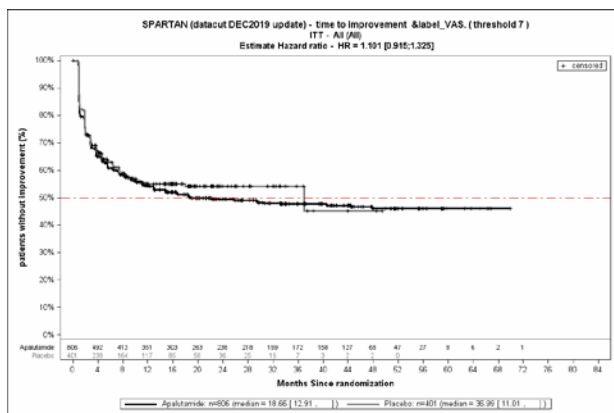


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 7 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

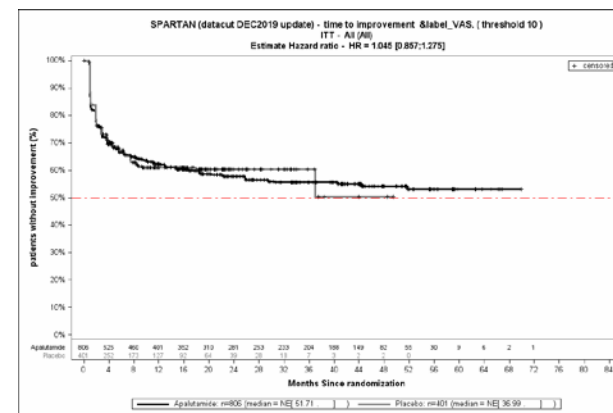


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 10 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

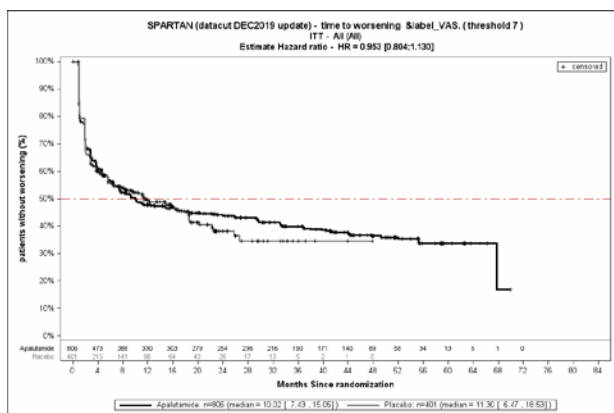


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 7 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

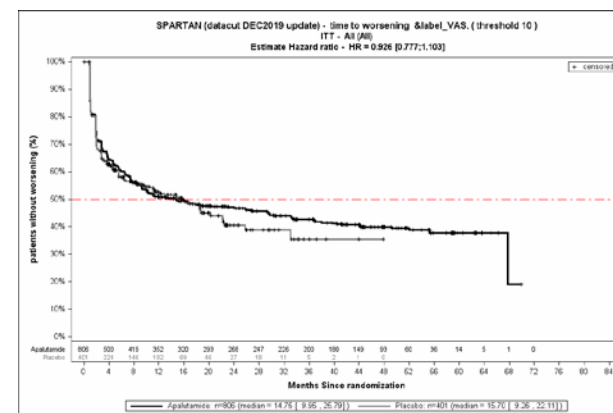


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 10 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt
Quelle: (4)

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (SPARTAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.8 Morbidität – PSA-Ansprechrare

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung der PSA-Ansprechrare

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Die <i>PSA-Ansprechrare</i> wird in der Studie SPARTAN definiert als Anteil an Probanden, die einen mindestens 50 %-igen Rückgang des PSA-Werts zum Baseline-Wert gemäß den Kriterien der PCWG2 vorweisen. Die Bestätigung eines PSA-Ansprechens erfolgte mittels einer weiteren durch ein Zentrallabor durchgeführten Messung vier oder mehr Wochen nach Erhalt der Probe.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich des Interventions- und Kontrollarms wird das relative Risiko berechnet, für welches die Cochran-Mantel-Haenszel-Methode herangezogen wird (11). Die Analyse bezieht sich auf diejenigen Studienteilnehmer, welche eine bestätigte <i>PSA-Ansprechrare</i> mit einem 50 %-igen Rückgang aufweisen. Zusätzlich wird im Nachgang eine zeitadjustierte Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses via Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p> <p>Für den Endpunkt <i>PSA-Ansprechrare</i> können ausschließlich Ergebnisse der primären Analyse dargestellt werden, da nach Entblindung der Studie SPARTAN keine weitere Erhebung dieses Endpunkts vorgesehen war und somit keine Datenpunkte aus späteren Datenschnitten zur Verfügung stehen.</p>
ITT=Intention To Treat, PCWG2=Prostate Cancer Working Group 2, PSA=Prostata-spezifisches Antigen	

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSA-Ansprechraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPARTAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT=Intention To Treat, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Zudem erfolgte die Bestätigung des Endpunkts durch ein Zentrallabor. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *PSA-Ansprechraten* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PSA-Ansprechraten* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die hier dargestellten Daten beziehen sich auf die primäre Analyse und umfassen damit ausschließlich Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach der primären Analyse durchgeführt worden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *PSA-Ansprechraten* daher als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *PSA-Ansprechraten* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die PSA-Ansprechrates mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN – primäre Analyse

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit bestätigtem Ereignis n/N (%) ^{a, b}	Patienten mit unbestätigtem Ereignis n/N (%) ^{a, b}	RR [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	p-Wert ^e
Primäre Analyse^f							
SPARTAN	Apalutamid+ADT	752/806 (93,3)	723/806 (89,7)	29/806 (3,6)	40,09 [20,99; 76,58]	88,94 [45,85; 172,54] 0,001	0,0001
	Placebo+ADT	14/401 (3,5)	9/401 (2,2)	5/401 (1,2)			
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, RR=Relatives Risiko a: ITT-Population b: Die offizielle Bestätigung eines PSA-Ansprechens wird durch ein Zentrallabor vier oder mehr Wochen nach Erhalt der Proben gegeben. Sofern bei Patienten (noch) kein offiziell bestätigendes Ergebnis durch das Zentrallabor, zum Zeitpunkt der finalen Auswertung, vorgelegen hat, gilt das Ergebnis dieser Patienten als unbestätigt. c: Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) f: Ergebnisse zum Endpunkt für die primäre Analyse, da nach Erreichen des primären Endpunkts und Entblindung der Studie keine weitere Erhebung dieses Endpunktes erfolgte und somit keine weiteren Datenpunkte zur Verfügung stehen. Quelle: (2)							

PSA-Ansprechrates – primäre Analyse

Für den Endpunkt *PSA-Ansprechrates* ist in der primären Analyse bei 752 (93,3 %) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 14 (3,5 %) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Es ergibt sich für den Endpunkt *PSA-Ansprechrates* ein relatives Risiko von 40,09 [20,99; 76,58], $p < 0,0001$. Das bedeutet, dass im Interventionsarm die Wahrscheinlichkeit für ein PSA-Ansprechen statistisch signifikant 40-fach höher ist als unter der Gabe von Placebo und ADT. Die zeitadjustierte Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses ergibt ein HR von 88,94 [45,85; 172,54], $p < 0,0001$. Dies bedeutet, dass im Interventionsarm die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens des PSA-Werts um 88-fach schneller erfolgt als unter der Gabe von Placebo und ADT.

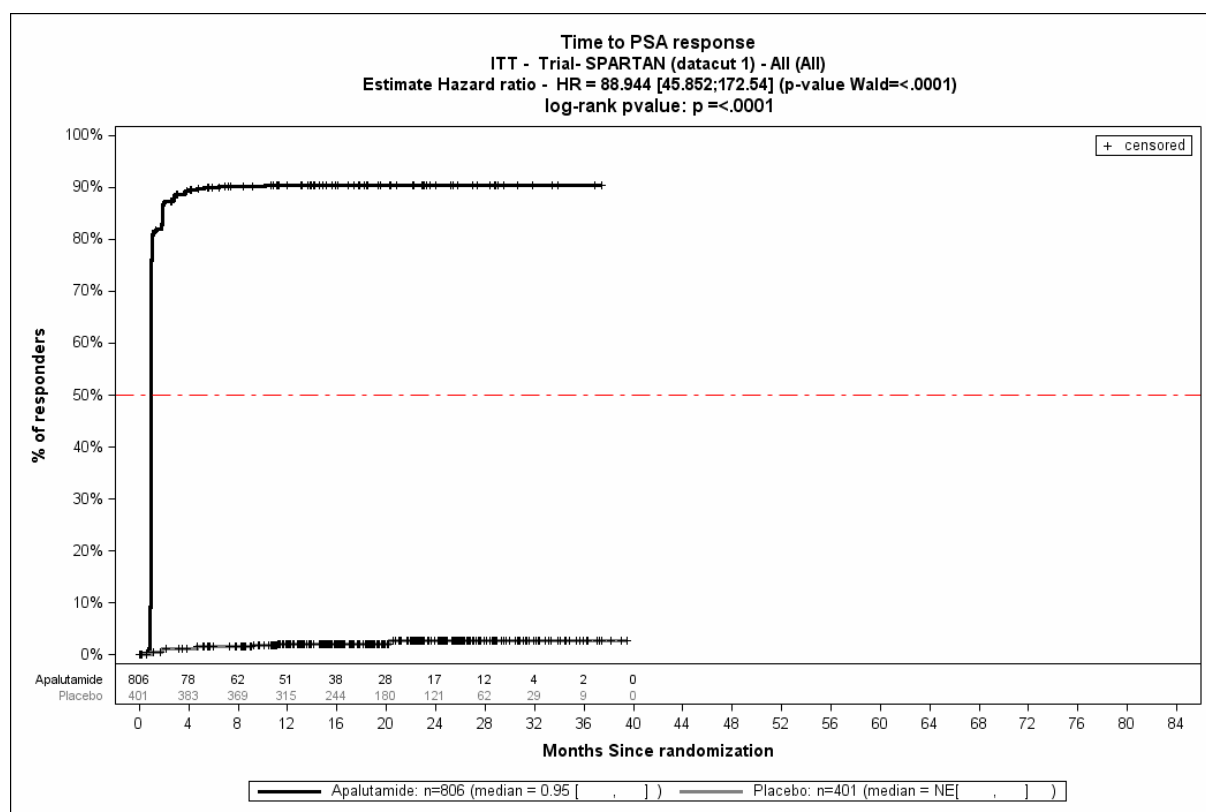


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur PSA-Ansprechrates aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

In der Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes *PSA-Ansprechrates* wird der klare Unterschied zugunsten der Behandlung mit Apalutamid und ADT im Vergleich zur Behandlung mit Placebo und ADT deutlich (Abbildung 4-29).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (SPARTAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.9 Morbidität – Zeit bis zur PSA-Progression

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung der Zeit bis zur PSA-Progression

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Die <i>Zeit bis zur PSA-Progression</i> wird in der Studie SPARTAN definiert als der Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Eintritt der Kriterien für eine PSA-Progression gemäß PCWG2 + 1 Tag.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p> <p>Für den Endpunkt <i>Zeit bis zur PSA-Progression</i> können ausschließlich Ergebnisse der primären Analyse dargestellt werden, da nach Entblindung der Studie SPARTAN keine weitere Erhebung dieses Endpunkts vorgesehen war und somit keine Datenpunkte aus späteren Datenschnitten zur Verfügung stehen.</p>
ITT=Intention To Treat, PCWG2=Prostate Cancer Working Group 2, PSA=Prostata-spezifisches Antigen	

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur PSA-Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPARTAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT=Intention To Treat, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfern, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Zudem erfolgte die Bestätigung des Endpunkts durch ein Zentrallabor. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die hier dargestellten Daten beziehen sich auf die primäre Analyse und umfassen damit ausschließlich Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach der primären Analyse durchgeführt worden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *PSA-Ansprechraten* daher als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Zeit bis zur PSA-Progression mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN – primäre Analyse

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Primäre Analyse^e					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	192/806 (23,8)	NA [36,80; NA]	0,06 [0,05; 0,08] 0,0001	0,0001
	Placebo+ADT	334/806 (83,3)	3,71 [3,68; 3,78]		
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) e: Ergebnisse zum Endpunkt für die primäre Analyse, da nach Erreichen des primären Endpunkts und Entblindung der Studie keine weitere Erhebung dieses Endpunktes erfolgte und somit keine weiteren Datenpunkte zur Verfügung stehen. Quelle: (2)					

Zeit bis zur PSA-Progression – primäre Analyse

Für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* ist in der primären Analyse bei 192 (23,8 %) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 334 (83,3 %) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Die mediane *Zeit bis zur PSA-Progression* ist im Behandlungsarm mit Apalutamid zum Zeitpunkt des Datenschnittes nicht erreicht, während sie im Placebo Behandlungsarm bei ca. 3,7 Monaten liegt. Ein Vergleich beider Therapiearme ergibt ein HR von 0,06 [0,05; 0,08], $p < 0,0001$, im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko der PSA-Progression durch die zusätzliche Gabe von Apalutamid zur ADT statistisch signifikant um 94 % gegenüber der alleinigen Behandlung mit Placebo und ADT verringert wird.

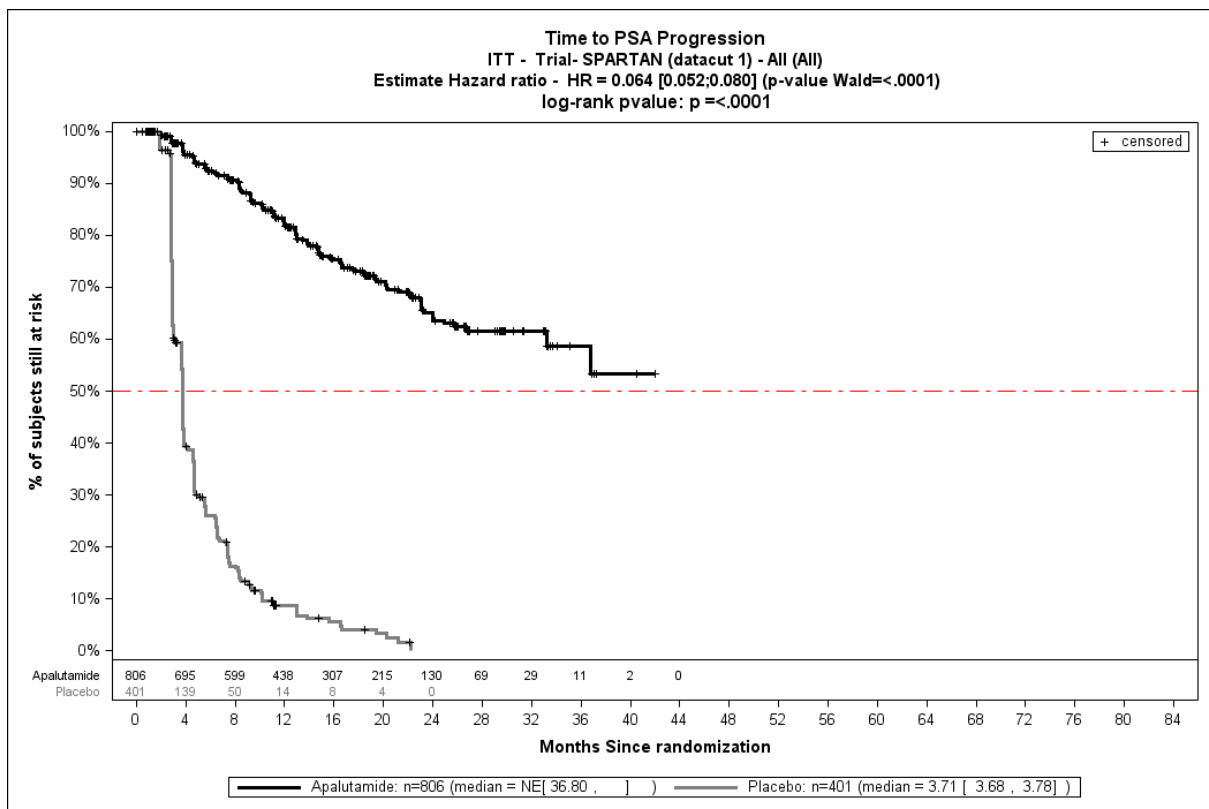


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur PSA-Progression aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

Die Kaplan-Meier-Kurve verdeutlicht den klaren Effekt von Apalutamid und ADT auf den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT (Abbildung 4-30).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (SPARTAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.10 Morbidität – Zeit bis zum zweiten Progressionsfreien Überleben (PFS2)

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung des PFS2

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Das <i>PFS2</i> wird in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Dokumentation einer Progression (PSA, radiographisch, symptomatisch, oder jegliche Kombination), bewertet durch den Prüfarzt, während der ersten nachfolgenden Anti-Tumortherapie oder durch den Eintritt des Todes (aus jeglichem Grund) vor dem Start einer zweiten nachfolgenden Anti-Tumortherapie, je nachdem, welches Ereignis früher eingetreten ist + 1 Tag.</p> <p>Patienten ohne ein dokumentiertes Ereignis werden zum letzten in Erfahrung gebrachten Zeitpunkt, zu welchem sie als progressionsfrei gemäß der oben dargestellten Definition gelten, oder zum Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was früher eingetreten ist.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden für die primäre Analyse und die zweite Interimsanalyse Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p> <p>Für den Endpunkt <i>Zeit bis zum zweiten Progressionsfreien Überleben</i> werden Ergebnisse von insgesamt drei Datenschnitten präsentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse: 19.05.2017 • Zweite Interimsanalyse: 01.02.2019 • Dezember Datenschnitt: 01.12.2019
ITT=Intention To Treat, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PFS2=Zweites progressionsfreies Überleben	

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum zweiten Progressionsfreien Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPARTAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch ^a
ITT=Intention To Treat, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie a: Niedriges Verzerrungspotential für die Ergebnisse der primären Analyse, da eine Entblindung mit Crossover erst nach dem ersten Datenschnitt erfolgte und die primäre Analyse ausschließlich Daten vor Entblindung und Crossover umfasst, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *PFS2* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PFS2* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass nach der primären Analyse ein Crossover von insgesamt 76 (19 %) der Studienteilnehmer des Kontroll- in den Interventionsarm erfolgte. Ungeachtet dessen wird die Auswertung der Daten zum Endpunkt *PFS2* auch für den zweiten und dritten Datenschnitt innerhalb der ITT-Population vorgenommen, sodass ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wird. Durch diese konservative Auswertung der Daten des zweiten und dritten Datenschnitts nach dem ITT-Prinzip geht hiermit eine Unterschätzung des Therapieeffektes von Apalutamid im Endpunkt *PFS2* einher, da verbleibenden Patienten des Kontrollarms durch das Crossover ermöglicht wird, von der Progress-verzögernden Wirkung einer Therapie mit Apalutamid und ADT zu profitieren. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass ab dem Zeitpunkt der Entblindung der Studie die Krankheitsprogression nicht mehr systematisch, sondern nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes erhoben wird (88). Aufgrund der Implikationen der Entblindung ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *PFS2* daher für die primäre Analyse als niedrig, für den zweiten sowie dritten Datenschnitt jedoch als hoch zu bewerten. Zusammenfassend wird dementsprechend das Verzerrungspotential für den Endpunkt *PFS2* als hoch eingestuft. Aufgrund der Verzerrung zuungunsten von Apalutamid wird bezüglich des Vorteils von Apalutamid trotzdem von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PFS2 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für das PFS2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Primäre Analyse					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	91/806 (11,3)	NA [NA; NA]	0,48 [0,35; 0,65] 0,0001	0,0001
	Placebo+ADT	78/401 (19,5)	39,03 [30,16; 39,03]		
Zweite Interimsanalyse					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	228/806 (28,3)	55,56 [52,80; NA]	0,55 [0,45; 0,68] 0,0001	0,0001
	Placebo+ADT	149/401 (37,2)	43,76 [37,68; 50,66]		
Dezember Datenschnitt					
SPARTAN	Apalutamid+ADT	307/806 (38,1)	55,49 [52,80; 61,18]	0,57 [0,47; 0,68]	/
	Placebo+ADT	181/401 (45,1)	41,17 [37,75; 45,67]		
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (2-4)					

PFS2 – primäre Analyse

Für den Endpunkt *PFS2* ist in der primären Analyse bei 91 (11,3 %) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 78 (19,5 %) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zum *PFS2* beträgt in der Gruppe Placebo und ADT 39,03 Monate, wohingegen diese in der Gruppe Apalutamid und ADT nicht erreicht worden ist. Ein Vergleich beider Behandlungsarme zeigt ein HR von 0,48 [0,35; 0,65], $p < 0,0001$. Dies bedeutet, dass das Risiko einer zweiten Progression im Zuge einer nachfolgenden Anti-Tumorthherapie oder dem Risiko des Todeseintritts (aus jeglichem Grund) vor dem Start einer zweiten nachfolgenden Anti-Tumorthherapie durch die Gabe von Apalutamid zur ADT statistisch signifikant um 52 % gesenkt wird.

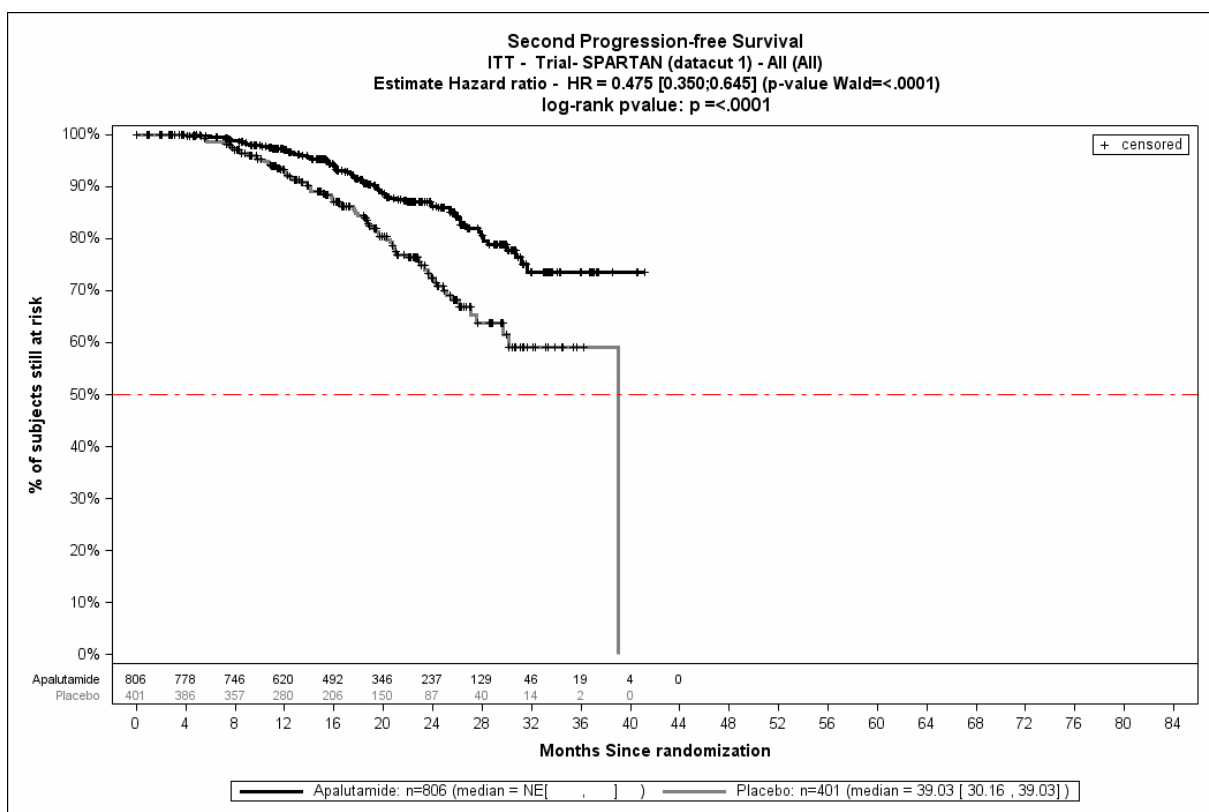


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve des PFS2 aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

In der Kaplan-Meier-Kurve wird der statistisch signifikante Vorteil im *PFS2* unter der Gabe von Apalutamid und ADT deutlich (Abbildung 4-31).

PFS2 – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse ist für den Endpunkt *PFS2* bei 228 (28,3 %) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 149 (37,2 %) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Der Median beträgt für den Kontrollarm 43,8 Monate, während im Interventionsarm Apalutamid und ADT die mediane Zeit bis zum

Ereignis 55,6 Monate beträgt. Der Vergleich beider Therapiearme ergibt ein HR von 0,55 [0,45; 0,68], $p < 0,0001$. Dies bedeutet, dass – trotz des erfolgten Crossovers – das Risiko einer zweiten Progression im Zuge einer nachfolgenden Anti-Tumorthherapie oder dem Risiko des Todeseintritts (aus jeglichem Grund) vor dem Start einer zweiten nachfolgenden Anti-Tumorthherapie auch zum zweiten Datenschnitt statistisch signifikant um 45 % gesenkt wird. Insgesamt stellt sich bei dem Endpunkt *PFS2* zur zweiten Interimsanalyse demnach ein konsistenter Vorteil des Interventionsarms ein.

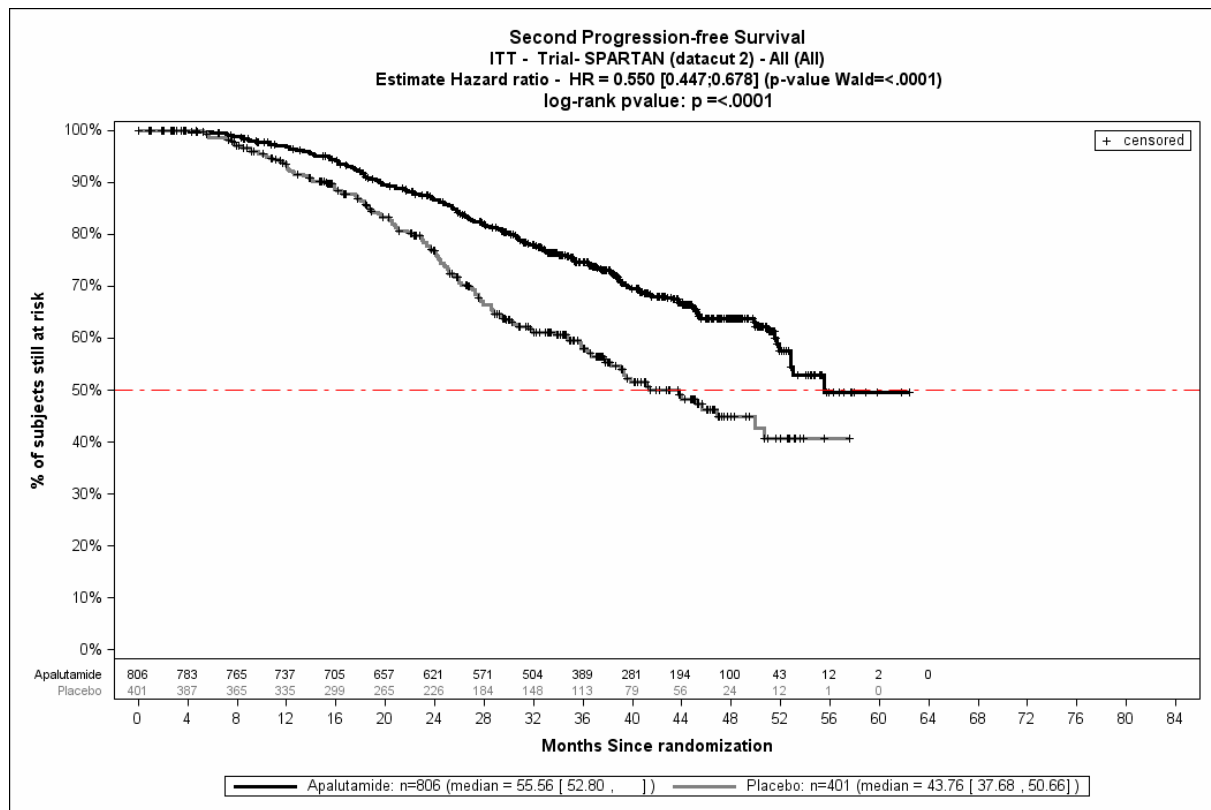


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve des PFS2 aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse
Quelle: (3)

Die Kaplan-Meier-Kurve zur zweiten Interimsanalyse des Endpunktes *PFS2* demonstriert den konsistenten, signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Apalutamid für die ITT-Population (Abbildung 4-32).

PFS2 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ist für den Endpunkt *PFS2* bei 307 (38,1 %) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 181 (45,1 %) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Der Median beträgt für den Kontrollarm 41,2 Monate, während im Interventionsarm Apalutamid und ADT die mediane Zeit bis zum Ereignis 55,5 Monate beträgt. Der Vergleich beider Therapiearme ergibt ein HR von 0,57 [0,47; 0,68]. Dies bedeutet, dass – trotz des erfolgten Crossovers – das Risiko einer zweiten Progression im Zuge einer nachfolgenden Anti-Tumorthherapie oder dem Risiko des

Todeseintritts (aus jeglichem Grund) vor dem Start einer zweiten nachfolgenden Anti-Tumorthherapie auch zum Dezember Datenschnitt auf dem 5 % Niveau statistisch signifikant um 43 % gesenkt wird. Insgesamt stellt sich bei dem Endpunkt *PFS2* auch zum Dezember Datenschnitt ein konsistenter Vorteil des Interventionsarms ein. Die Kaplan-Meier-Kurve zum Dezember Datenschnitt des Endpunktes *PFS2* demonstriert den konsistenten, signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Apalutamid für die ITT-Population (Abbildung 4-33).

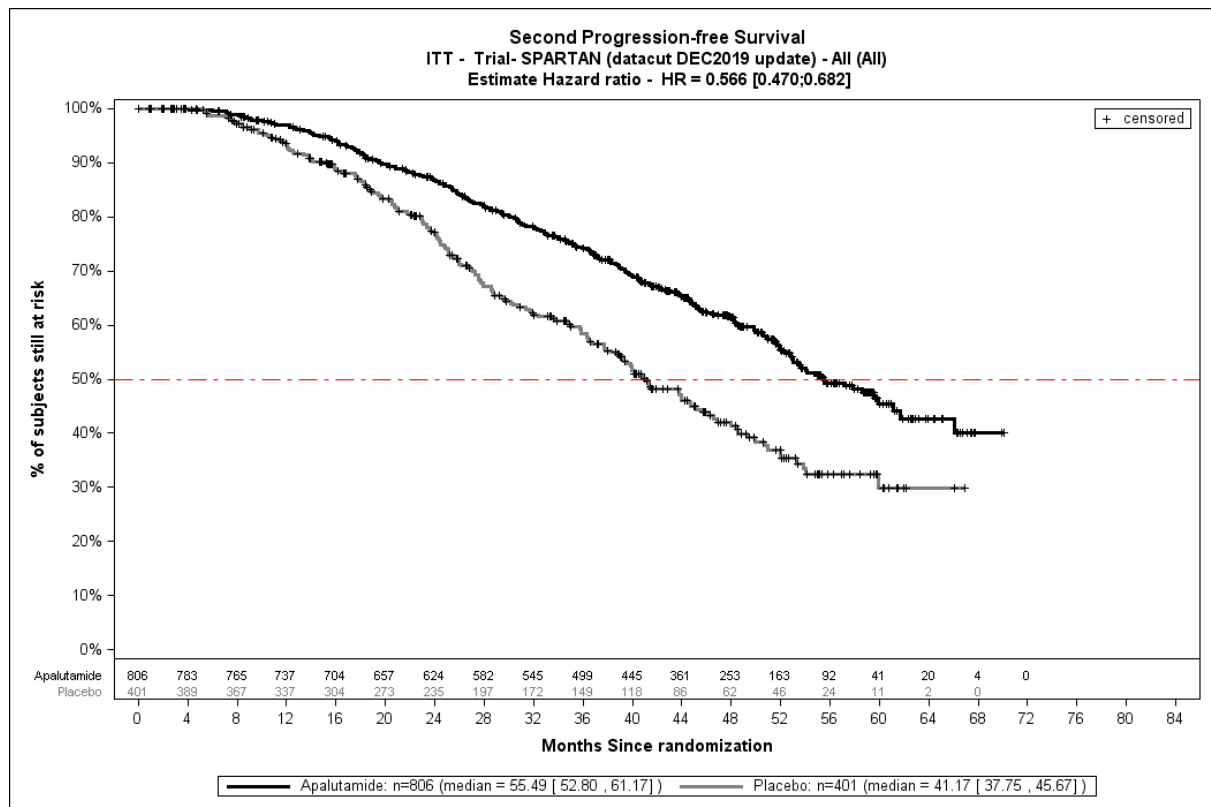


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve des PFS2 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt
Quelle: (4)

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (SPARTAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-P

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-P

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Erhebung zur Baseline, anschließende Erhebung gemäß nachstehendem Schema sowie während der Langzeit-Nachbeobachtungsphase für ein Jahr nach Behandlungsende:</p> <p>Behandlungsphase</p> <ul style="list-style-type: none"> • An Tag 1 der Zyklen 1-6 • An Tag 1 alle zwei Zyklen der Zyklen 7-13 • An Tag 1 alle vier Zyklen der restlichen Zyklen (± 2 Tage) <p>Post-Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung zur Visite am Behandlungsende und alle 4 Monate bis zum 12. Monate nach Behandlungsende. <p>Der <i>FACT-P</i> setzt sich aus 5 Subskalen zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Subskalen des generischen Teils des Fragebogens (<i>FACT-G</i>) <ul style="list-style-type: none"> - physisches Wohlbefinden (Physical Well-Being, PWB) - soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-Being, SFWB) - funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being, FWB) - emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being, EWB) • eine Prostatakarzinom-spezifische Subskala (Prostate Cancer Subscale, PCS) <p>Die Datenauswertung erfolgt anhand von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung (Kaplan-Meier-Analyse) <p>Folgende Skalen werden mit den entsprechenden MID analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - die fünf Subskalen (MID=3) - <i>FACT-P</i> Gesamtscore (MID=10) - <i>FACT-G</i> Gesamtscore (MID=5, 7 und 9) - TOI (Trial Outcome Index): Subskalen PWB, FWB und PCS (MID=5, 6 und 9) - PRS (Pain Related Subscale): schmerzbezogene Frage des PCS und PWB (MID=2 und 3) <p>Zudem werden die Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus dargestellt.</p> <p>Für den Endpunkt <i>FACT-P</i> werden Ergebnisse von insgesamt drei Datenschnitten präsentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse: 19.05.2017 • Zweite Interimsanalyse: 01.02.2019 • Dezember Datenschnitt: 01.12.2019

FACT-P/G=Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate Cancer/General, FWB=Funktionales Wohlbefinden, ITT=Intention To Treat, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle, PCS=Prostatakarzinom-spezifische Subskala, PRS=Schmerzbezogene Subskala, PWB=Physisches Wohlbefinden, SFWB=soziales/ familiäres Wohlbefinden, TOI=Trial Outcome Index
a: Fragen P1-P3 des PCS und Frage GP4 des PWB

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPARTAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch ^a
FACT-P=Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate Cancer, ITT=Intention To Treat, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie a: Niedriges Verzerrungspotential für die Ergebnisse der primären Analyse, da eine Entblindung mit Crossover erst nach dem ersten Datenschnitt erfolgte und die primäre Analyse ausschließlich Daten vor Entblindung und Crossover umfasst, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *FACT-P* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *FACT-P* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass nach der primären Analyse ein Crossover von insgesamt 76 (19 %) der Studienteilnehmer des Kontroll- in den Interventionsarm erfolgte. Ungeachtet dessen wird die Auswertung der Daten zum Endpunkt *FACT-P* auch für den zweiten und dritten Datenschnitt innerhalb der ITT-Population vorgenommen, sodass ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wird. Aufgrund der Implikationen der Entblindung ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *FACT-P* daher für die primäre Analyse als niedrig, für den zweiten sowie dritten Datenschnitt jedoch als hoch zu bewerten.

Zusammenfassend wird dementsprechend das Verzerrungspotential für den Endpunkt *FACT-P* als hoch eingestuft. Der Endpunkt ist zugleich mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *FACT-P* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß SAP definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten.

Da der Endpunkt *FACT-P* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *FACT-P* aus der ITT-Population herausgerechnet.

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

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse zum Berücksichtigungsanteil des FACT-P nach Erhebungszeitpunkt – primäre Analyse

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo+ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) ^b	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) ^b
Primäre Analyse										
Baseline	797	803	99,3	806	98,9	395	398	99,2	401	98,5
Zyklus 2	781	788	99,1	806	96,9	389	391	99,5	401	97,0
Zyklus 3	767	774	99,1	806	95,2	379	383	99,0	401	94,5
Zyklus 4	742	753	98,5	805	92,2	371	373	99,5	401	92,5
Zyklus 5	717	727	98,6	804	89,2	350	358	97,8	401	87,3
Zyklus 6	695	701	99,1	804	86,4	301	303	99,3	400	75,3
Zyklus 7	676	683	99,0	803	84,2	283	287	98,6	398	71,1
Zyklus 9	649	660	98,3	801	81,0	265	268	98,9	397	66,8
Zyklus 11	614	629	97,6	794	77,3	221	223	99,1	394	56,1
Zyklus 13	590	603	97,8	790	74,7	199	201	99,0	392	50,8
Zyklus 17	456	471	96,8	782	58,3	136	140	97,1	387	35,1
Zyklus 21	352	367	95,9	771	45,7	83	87	95,4	377	22,0
Zyklus 25	257	264	97,3	764	33,6	54	54	100,0	372	14,5
Zyklus 29	167	171	97,7	754	22,1	35	35	100,0	364	9,6
Zyklus 33	88	94	93,6	747	11,8	12	13	92,3	361	3,3
Zyklus 37	34	35	97,1	745	4,6	4	4	100,0	360	1,1
Zyklus 41	13	14	92,9	744	1,7	1	1	100,0	360	0,3

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

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo+ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragebögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) ^b	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragebögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) ^b
Primäre Analyse										
Zyklus 45	4	4	100,0	744	0,5	0	0	-	359	0,0
ADT=Androgendeprivationstherapie, ITT=Intention To Treat a: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. b: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Patienten. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Quelle: (2)										

Die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *FACT-P* liegt für beide Therapiearme für alle Erhebungszeitpunkte über 90 %. Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. Auch für diese Population ist zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 90 %. Für den Placebo-Arm liegen die Rücklaufquoten bis Zyklus 7 und für den Apalutamid-Arm bis Zyklus 13 über 70 %.

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse zum Berücksichtigungsanteil des FACT-P nach Erhebungszeitpunkt – zweite Interimsanalyse

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo+ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) ^b	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) ^b
Zweite Interimsanalyse										
Baseline	797	803	99,3	806	98,9	395	398	99,2	401	98,5
Zyklus 2	781	788	99,1	806	96,9	389	391	99,5	401	97,0
Zyklus 3	767	774	99,1	806	95,2	379	383	99,0	401	94,5
Zyklus 4	742	753	98,5	805	92,2	371	373	99,5	401	92,5
Zyklus 5	717	727	98,6	804	89,2	350	358	97,8	401	87,3
Zyklus 6	695	701	99,1	804	86,4	301	304	99,0	400	75,3
Zyklus 7	679	686	99,0	803	84,6	284	288	98,6	398	71,4
Zyklus 9	656	667	98,4	801	81,9	266	269	98,9	397	67,0
Zyklus 11	620	634	97,8	794	78,1	222	224	99,1	394	56,3
Zyklus 13	602	615	97,9	790	76,2	205	206	99,5	392	52,3
Zyklus 17	555	574	96,7	779	71,2	163	169	96,4	387	42,1
Zyklus 21	514	533	96,4	763	67,4	109	114	95,6	374	29,1
Zyklus 25	480	492	97,6	748	64,2	76	76	100,0	368	20,7
Zyklus 29	446	460	97,0	724	61,6	46	49	93,9	350	13,1
Zyklus 33	407	423	96,2	703	57,9	33	33	100,0	338	9,8
Zyklus 37	340	353	96,3	686	49,6	13	13	100,0	326	4,0
Zyklus 41	266	272	97,8	668	39,8	4	4	100,0	314	1,3

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

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo+ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragebögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) ^b	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragebögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) ^b
Zweite Interimsanalyse										
Zyklus 45	199	206	96,6	656	30,3	1	1	100,0	308	0,3
Zyklus 49	136	139	97,8	641	21,2	1	1	100,0	303	0,3
Zyklus 53	84	88	95,5	636	13,2	1	1	100,0	296	0,3
ADT=Androgendeprivationstherapie, ITT=Intention To Treat a: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. b: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Patienten. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Quelle: (3)										

Die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *FACT-P* liegt für beide Therapiearme für alle Erhebungszeitpunkte über 93 %. Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. Auch für diese Population ist zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 98 %. Für den Placebo-Arm liegen die Rücklaufquoten bis Zyklus 7 und für den Apalutamid-Arm bis Zyklus 17 über 70 %.

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse zum Berücksichtigungsanteil des FACT-P nach Erhebungszeitpunkt – Dezember Datenschnitt

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo+ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) ^b	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) ^b
Dezember Datenschnitt										
Baseline	797	803	99,3	806	98,9	395	398	99,2	401	98,5
Zyklus 2	781	788	99,1	806	96,9	389	391	99,5	401	97,0
Zyklus 3	767	774	99,1	806	95,2	379	383	99,0	401	94,5
Zyklus 4	742	753	98,5	805	92,2	371	373	99,5	401	92,5
Zyklus 5	717	727	98,6	804	89,2	350	358	97,8	401	87,3
Zyklus 6	695	701	99,1	804	86,4	301	304	99,0	400	75,3
Zyklus 7	679	686	99,0	803	84,6	284	288	98,6	398	71,4
Zyklus 9	656	667	98,4	801	81,9	266	269	98,9	397	67,0
Zyklus 11	620	634	97,8	794	78,1	222	224	99,1	394	56,3
Zyklus 13	602	615	97,9	790	76,2	205	206	99,5	392	52,3
Zyklus 17	555	574	96,7	779	71,2	163	169	96,4	387	42,1
Zyklus 21	514	533	96,4	763	67,4	109	114	95,6	374	29,1
Zyklus 25	480	492	97,6	748	64,2	76	76	100,0	368	20,7
Zyklus 29	448	462	97,0	724	61,9	46	49	93,9	350	13,1
Zyklus 33	412	428	96,3	702	58,7	33	33	100,0	338	9,8
Zyklus 37	378	391	96,7	683	55,3	13	13	100,0	324	4,0
Zyklus 41	341	351	97,2	661	51,6	4	4	100,0	307	1,3

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

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo+ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) ^b	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) ^a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) ^b	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) ^b
Dezember Datenschnitt										
Zyklus 45	311	318	97,8	634	49,1	1	1	100,0	294	0,3
Zyklus 49	261	264	98,9	605	43,1	1	1	100,0	282	0,4
Zyklus 53	196	202	97,0	584	33,6	1	1	100,0	269	0,4
ADT=Androgendeprivationstherapie, ITT=Intention To Treat a: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. b: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Patienten. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Quelle: (4)										

Die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *FACT-P* liegt für beide Therapiearme für alle Erhebungszeitpunkte über 99 %. Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. Auch für diese Population ist zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 98 %. Für den Placebo-Arm liegen die Rücklaufquoten bis Zyklus 7 und für den Apalutamid-Arm bis Zyklus 17 über 70 %.

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P aus SPARTAN (Responderanalyse)- primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
Physisches Wohlbefinden (PWB) – Verbesserung									
MID 3	209/806 (25,9)	NA [NA; NA]	87/401 (21,7)	NA [NA; NA]	1,26 [0,95; 1,68] 0,1185	1,20 [0,96; 1,49] 0,1041	4,30 [-0,80; 9,30] 0,0980	1,14 [0,88; 1,47] 0,3146	0,3143
Physisches Wohlbefinden (PWB) – Verschlechterung									
MID 3	488/806 (60,5)	6,57 [5,55; 8,38]	222/401 (55,4)	7,42 [5,58; 11,11]	1,23 [0,97; 1,57] 0,1039	1,09 [0,98; 1,21] 0,0912	5,10 % [-0,80; 11,00] 0,0921	1,02 [0,87; 1,20] 0,7782	0,7774
Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Verbesserung									
MID 3	376/806 (46,7)	NA [11,07; NA]	173/401 (43,1)	24,51 [8,77; NA]	1,16 [0,91; 1,48] 0,2589	1,08 [0,95; 1,24] 0,2341	3,60 [-2,30; 9,50] 0,2314	1,08 [0,90; 1,29] 0,4274	0,4273
Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Verschlechterung									
MID 3	437/806 (54,2)	7,46 [5,58; 11,07]	218/401 (54,4)	4,89 [3,84; 8,38]	0,99 [0,78; 1,26] 0,9979	1,00 [0,89; 1,11] 0,9486	-0,20 [-6,20; 5,80] 0,9485	0,88 [0,75; 1,04] 0,1470	0,1468
Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Verbesserung									
MID 3	422/806 (52,4)	8,77 [5,65; 14,92]	190/401 (47,4)	11,07 [5,62; NA]	1,22 [0,96; 1,55] 0,1166	1,11 [0,98; 1,25] 0,1032	5,00 [-1,00; 11,00] 0,1032	1,03 [0,87; 1,23] 0,7011	0,6994

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Verschlechterung									
MID 3	411/806 (51,0)	12,98 [10,88; 18,43]	176/401 (43,9)	14,75 [10,61; NA]	1,33 [1,04; 1,69] 0,0238	1,16 [1,02; 1,32] 0,0204	7,10 [1,10; 13,10] 0,0198	1,08 [0,90; 1,29] 0,3957	0,3956
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Verbesserung									
MID 3	358/806 (44,4)	29,60 [16,62; NA]	163/401 (40,6)	NA [20,30; NA]	1,17 [0,91; 1,49] 0,2372	1,09 [0,95; 1,26] 0,2139	3,80 [-2,10; 9,70] 0,2115	1,04 [0,86; 1,26] 0,6592	0,6569
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Verschlechterung									
MID 3	522/806 (64,8)	4,63 [3,78; 5,58]	224/401 (55,9)	6,50 [4,70; 9,27]	1,45 [1,14; 1,86] 0,0034	1,16 [1,05; 1,28] 0,0027	8,90 [3,10; 14,80] 0,0029	1,17 [1,00; 1,37] 0,0533	0,0531
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Verbesserung									
MID 3	502/806 (62,3)	3,75 [2,89; 4,67]	230/401 (57,4)	4,67 [3,65; 7,36]	1,23 [0,96; 1,57] 0,1109	1,09 [0,98; 1,20] 0,0973	5,00 [-0,90; 10,80] 0,0988	1,07 [0,91; 1,25] 0,4334	0,4333
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Verschlechterung									
MID 3	575/806 (71,3)	3,84 [3,71; 4,70]	266/401 (66,3)	3,78 [2,86; 4,80]	1,26 [0,98; 1,64] 0,0866	1,08 [0,99; 1,17] 0,0743	5,00 [-0,60; 10,60] 0,0783	0,98 [0,84; 1,14] 0,7681	0,7689
Schmerz-spezifische Subskala (PRS) – Verbesserung									
MID 2	377/806 (46,8)	NA [10,09; NA]	149/401 (37,2)	NA [NA; NA]	1,50 [1,17; 1,91] 0,0016	1,26 [1,09; 1,46] 0,0013	9,70 [3,90; 15,60] 0,0011	1,31 [1,08; 1,58] 0,0064	0,0063

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
MID 3	282/806 (35,0)	NA [NA; NA]	106/401 (26,4)	NA [NA; NA]	1,50 [1,15; 1,96] 0,0029	1,33 [1,10; 1,60] 0,0026	8,60 [3,20; 14,00] 0,0019	1,34 [1,07; 1,68] 0,0109	0,0107
Schmerz-spezifische Subskala (PRS) – Verschlechterung									
MID 2	541/806 (67,1)	5,85 [5,49; 6,90]	249/401 (62,1)	4,63 [3,71; 5,65]	1,24 [0,97; 1,60] 0,0997	1,08 [0,99; 1,18] 0,0866	5,00 [-0,80; 10,70] 0,0893	0,92 [0,79; 1,08] 0,3042	0,3041
MID 3	455/806 (56,5)	9,96 [7,62; 11,30]	207/401 (51,6)	9,66 [6,50; 12,95]	1,21 [0,95; 1,54] 0,1339	1,09 [0,98; 1,22] 0,1187	4,80 [-1,20; 10,70] 0,1187	0,93 [0,78; 1,10] 0,3781	0,3780
Trial Outcome Index (TOI) – Verbesserung									
MID 5	443/806 (55,0)	7,39 [5,55; 10,19]	211/401 (52,6)	5,62 [4,63; 10,15]	1,10 [0,87; 1,40] 0,4652	1,05 [0,94; 1,17] 0,4288	2,40 [-3,60; 8,40] 0,4287	0,99 [0,84; 1,17] 0,9031	0,9033
MID 6	401/806 (49,8)	12,85 [8,35; 22,14]	184/401 (45,9)	11,11 [6,60; NA]	1,17 [0,92; 1,49] 0,2243	1,08 [0,96; 1,23] 0,2021	3,90 [-2,10; 9,90] 0,2008	1,03 [0,87; 1,24] 0,7087	0,7071
MID 9	287/806 (35,6)	NA [29,60; NA]	116/401 (28,9)	NA [NA; NA]	1,36 [1,05; 1,77] 0,0231	1,23 [1,03; 1,47] 0,0201	6,70 [1,20; 12,20] 0,0175	1,13 [0,91; 1,41] 0,2592	0,2589
Trial Outcome Index (TOI) – Verschlechterung									
MID 5	607/806 (75,3)	2,99 [2,83; 3,75]	278/401 (69,3)	3,75 [2,89; 4,67]	1,35 [1,03; 1,76] 0,0332	1,09 [1,01; 1,17] 0,0272	6,00 [0,60; 11,40] 0,0302	1,08 [0,93; 1,24] 0,3246	0,3245
MID 6	570/806 (70,7)	3,84 [3,71; 4,63]	261/401 (65,1)	4,67 [3,75; 5,68]	1,29 [1,00; 1,67] 0,0559	1,09 [1,00; 1,18] 0,0473	5,60 [0,00; 11,20] 0,0503	1,05 [0,90; 1,22] 0,5520	0,5490

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
MID 9	481/806 (59,7)	7,39 [6,47; 9,27]	203/401 (50,6)	11,07 [8,31; 14,82]	1,44 [1,13; 1,84] 0,0035	1,18 [1,05; 1,32] 0,0028	9,10 [3,10; 15,00] 0,0029	1,12 [0,95; 1,32] 0,1763	0,1761
FACT-P total – Verbesserung									
MID 10	361/806 (44,8)	25,92 [14,75; NA]	165/401 (41,1)	24,51 [11,11; NA]	1,16 [0,91; 1,48] 0,2460	1,09 [0,95; 1,25] 0,2221	3,70 [-2,20; 9,60] 0,2202	1,02 [0,84; 1,22] 0,8748	0,8745
FACT-P total – Verschlechterung									
MID 10	498/806 (61,8)	6,60 [5,55; 7,92]	222/401 (55,4)	8,38 [6,47; 12,91]	1,31 [1,03; 1,67] 0,0359	1,12 [1,01; 1,24] 0,0306	6,50 [0,60; 12,40] 0,0312	1,06 [0,90; 1,25] 0,4653	0,4652
FACT-G – Verbesserung									
MID 5	450/806 (55,8)	5,55 [4,60; 7,49]	223/401 (55,6)	5,36 [3,78; 7,39]	1,01 [0,79; 1,29] 0,9753	1,01 [0,90; 1,12] 0,9270	0,30 [-5,70; 6,20] 0,9268	0,95 [0,81; 1,12] 0,5675	0,5705
MID 7	375/806 (46,5)	22,31 [12,88; NA]	173/401 (43,1)	NA [8,48; NA]	1,15 [0,90; 1,46] 0,2850	1,08 [0,94; 1,23] 0,2585	3,40 [-2,50; 9,40] 0,2568	1,00 [0,83; 1,20] 0,9955	0,9955
MID 9	290/806 (36,0)	NA [NA; NA]	127/401 (31,7)	NA [NA; NA]	1,22 [0,94; 1,57] 0,1488	1,14 [0,96; 1,35] 0,1323	4,40 [-1,20; 10,00] 0,1276	1,06 [0,86; 1,31] 0,5610	0,5609
FACT-G – Verschlechterung									
MID 5	567/806 (70,3)	3,71 [2,89; 4,60]	269/401 (67,1)	3,81 [2,86; 5,52]	1,17 [0,90; 1,51] 0,2730	1,05 [0,97; 1,14] 0,2450	3,30 [-2,30; 8,90] 0,2486	1,00 [0,87; 1,16] 0,9612	0,9612

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
MID 7	502/806 (62,3)	6,47 [4,73; 7,42]	235/401 (58,6)	7,16 [4,63; 8,44]	1,17 [0,91; 1,49] 0,2364	1,06 [0,96; 1,17] 0,2125	3,70 [-2,20; 9,60] 0,2144	1,00 [0,85; 1,17] 0,9629	0,9630
MID 9	448/806 (55,6)	9,27 [7,39; 12,95]	196/401 (48,9)	12,26 [8,38; 18,50]	1,31 [1,03; 1,67] 0,0312	1,14 [1,01; 1,28] 0,0267	6,80 [0,80; 12,70] 0,0266	1,07 [0,90; 1,27] 0,4519	0,4519
Zweite Interimsanalyse									
Physisches Wohlbefinden (PWB) – Verbesserung									
MID 3	216/806 (26,8)	NA [NA; NA]	90/401 (22,4)	NA [NA; NA]	1,27 [0,96; 1,67] 0,1118	1,20 [0,96; 1,48] 0,0983	4,4 [-0,7; 9,5] 0,0927	1,09 [0,85; 1,40] 0,4821	0,4820
Physisches Wohlbefinden (PWB) – Verschlechterung									
MID 3	520/806 (64,5)	6,571 [5,55; 8,38]	234/401 (58,4)	7,43 [5,59; 11,11]	1,30 [1,01; 1,66] 0,0461	1,10 [1,00; 1,22] 0,0392	6,1 [0,3; 11,9] 0,0405	0,97 [0,83; 1,14] 0,7051	0,7065
Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Verbesserung									
MID 3	390/806 (48,4)	31,41 [11,07; NA]	177/401 (44,1)	18,89 [8,77; NA]	1,19 [0,94; 1,52] 0,1701	1,10 [0,96; 1,25] 0,1520	4,4 [-1,6; 10,3] 0,1496	1,05 [0,88; 1,26] 0,5672	0,5671
Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Verschlechterung									
MID 3	465/806 (57,7)	7,49 [5,62; 11,11]	223/401 (55,6)	4,90 [3,84; 8,38]	1,09 [0,85; 1,38] 0,5407	1,04 [0,93; 1,15] 0,5012	2,0 [-3,9; 8,0] 0,5015	0,87 [0,73; 1,02] 0,0849	0,0847

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Verbesserung									
MID 3	432/806 (53,6)	9,17 [5,65; 18,40]	191/401 (47,6)	11,07 [5,62; NA]	1,27 [1,00; 1,61] 0,0580	1,13 [1,00; 1,27] 0,0505	6,0 [-0,0; 12,0] 0,0504	1,02 [0,86; 1,22] 0,7869	0,7860
Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Verschlechterung									
MID 3	448/806 (55,6)	14,69 [11,07; 18,63]	181/401 (45,1)	14,82 [10,61; 32,99]	1,52 [1,20; 1,93] 0,0008	1,23 [1,09; 1,40] 0,0006	10,5 [4,5; 16,4] 0,0006	1,06 [0,89; 1,27] 0,5091	0,5091
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Verbesserung									
MID 3	369/806 (45,8)	43,99 [18,53; NA]	163/401 (40,6)	NA [20,30; NA]	1,23 [0,97; 1,57] 0,1040	1,13 [0,98; 1,29] 0,0920	5,1 [-0,8; 11,0] 0,0898	1,05 [0,87; 1,26] 0,6428	0,6403
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Verschlechterung									
MID 3	548/806 (68,0)	4,63 [3,78; 5,59]	229/401 (57,1)	6,51 [4,70; 9,27]	1,60 [1,25; 2,04] 0,0003	1,19 [1,08; 1,31] 0,0002	10,9 [5,1; 16,7] 0,0002	1,15 [0,98; 1,35] 0,0776	0,0773
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Verbesserung									
MID 3	519/806 (64,4)	3,75 [2,89; 4,67]	234/401 (58,4)	4,67 [3,65; 7,36]	1,29 [1,01; 1,65] 0,0475	1,10 [1,00; 1,22] 0,0406	6,1 [0,2; 11,9] 0,0419	1,04 [0,89; 1,22] 0,5967	0,5941
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Verschlechterung									
MID 3	611/806 (75,8)	3,84 [3,71; 4,70]	272/401 (67,8)	3,78 [2,86; 4,80]	1,49 [1,14; 1,94] 0,0041	1,12 [1,03; 1,21] 0,0031	8,0 [2,6; 13,4] 0,0039	0,97 [0,84; 1,13] 0,7079	0,7092

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Schmerz-spezifische Subskala (PRS) – Verbesserung									
MID 2	394/806 (48,9)	21,95 [10,15; NA]	152/401 (37,9)	NA [29,470; NA]	1,58 [1,23; 2,02] 0,0003	1,29 [1,12; 1,49] 0,0003	11,1 [5,2; 16,9] 0,0002	1,30 [1,07; 1,57] 0,0075	0,0073
MID 3	297/806 (36,8)	NA [NA; NA]	107/401 (26,7)	NA [NA; NA]	1,61 [1,24; 2,09] 0,0004	1,38 [1,15; 1,66] 0,0004	10,2 [4,8; 15,7] 0,0002	1,34 [1,08; 1,68] 0,0094	0,0092
Schmerz-spezifische Subskala (PRS) – Verschlechterung									
MID 2	577/806 (71,6)	6,37 [5,49; 7,33]	251/401 (62,6)	4,63 [3,71; 5,65]	1,50 [1,17; 1,94] 0,0021	1,14 [1,05; 1,25] 0,0016	9,0 [3,3; 14,6] 0,0019	0,93 [0,80; 1,08] 0,3403	0,3402
MID 3	500/806 (62,0)	10,15 [8,25; 12,95]	210/401 (52,4)	9,66 [6,51; 12,95]	1,48 [1,16; 1,89] 0,0018	1,18 [1,06; 1,32] 0,0014	9,6 [3,7; 15,5] 0,0015	0,93 [0,79; 1,10] 0,3959	0,3959
Trial Outcome Index (TOI) – Verbesserung									
MID 5	463/806 (57,4)	7,43 [5,55; 10,22]	214/401 (53,4)	5,62 [4,63; 10,15]	1,18 [0,93; 1,51] 0,1941	1,08 [0,97; 1,20] 0,1737	4,1 [-1,8; 10,1] 0,1743	0,98 [0,83; 1,15] 0,7749	0,7758
MID 6	413/806 (51,2)	12,91 [8,38; 29,34]	186/401 (46,4)	11,14 [6,60; NA]	1,22 [0,96; 1,55] 0,1237	1,11 [0,98; 1,25] 0,1097	4,9 [-1,1; 10,9] 0,1088	1,02 [0,85; 1,22] 0,8297	0,8292
MID 9	300/806 (37,2)	NA [NA; NA]	117/401 (29,2)	NA [NA; NA]	1,44 [1,11; 1,87] 0,0063	1,28 [1,07; 1,52] 0,0054	8,1 [2,5; 13,6] 0,0043	1,13 [0,91; 1,40] 0,2786	0,2783

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Trial Outcome Index (TOI) – Verschlechterung									
MID 5	631/806 (78,3)	2,99 [2,83; 3,75]	283/401 (70,6)	3,75 [2,89; 4,67]	1,51 [1,15; 1,98] 0,0043	1,11 [1,03; 1,19] 0,0032	7,7 [2,4; 13,0] 0,0041	1,06 [0,92; 1,23] 0,3997	0,3997
MID 6	600/806 (74,4)	3,84 [3,71; 4,63]	267/401 (66,6)	4,67 [3,75; 5,68]	1,46 [1,13; 1,90] 0,0056	1,12 [1,03; 1,21] 0,0043	7,9 [2,3; 13,4] 0,0052	1,04 [0,90; 1,20] 0,6150	0,6127
MID 9	519/806 (64,4)	7,43 [6,47; 9,27]	211/401 (52,6)	11,07 [8,35; 14,82]	1,63 [1,28; 2,08] 0,0001	1,22 [1,10; 1,36] p<0,0001	11,8 [5,9; 17,7] p<0,0001	1,09 [0,93; 1,29] 0,2820	0,2819
FACT-P total – Verbesserung									
MID 10	376/806 (46,7)	36,17 [15,01; NA]	165/401 (41,1)	NA [11,11; NA]	1,25 [0,98; 1,60] 0,0757	1,14 [0,99; 1,30] 0,0665	5,6 [-0,4; 11,5] 0,0652	1,01 [0,84; 1,22] 0,8908	0,8905
FACT-P total – Verschlechterung									
MID 10	537/806 (66,6)	6,60 [5,55; 8,28]	230/401 (57,4)	8,38 [6,47; 12,95]	1,49 [1,17; 1,91] 0,0018	1,16 [1,06; 1,28] 0,0014	9,4 [3,5; 15,2] 0,0016	1,04 [0,89; 1,22] 0,6229	0,6205
FACT-G – Verbesserung									
MID 5	464/806 (57,6)	5,55 [4,60; 7,49]	223/401 (55,6)	5,36 [3,78; 7,39]	1,09 [0,85; 1,38] 0,5448	1,04 [0,93; 1,15] 0,5052	2,0 [-3,9; 8,0] 0,5050	0,96 [0,81; 1,13] 0,5992	0,6018
MID 7	387/806 (48,0)	25,89 [12,91; NA]	174/401 (43,4)	29,47 [8,48; NA]	1,21 [0,95; 1,54] 0,1391	1,11 [0,97; 1,27] 0,1238	4,7 [-1,3; 10,6] 0,1224	1,00 [0,83; 1,20] 0,9928	0,9928

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
MID 9	307/806 (38,1)	NA [NA; NA]	127/401 (31,7)	NA [NA; NA]	1,33 [1,03; 1,72] 0,0305	1,20 [1,02; 1,43] 0,0265	6,5 [0,9; 12,1] 0,0240	1,07 [0,87; 1,32] 0,5239	0,5238
FACT-G – Verschlechterung									
MID 5	592/806 (73,4)	3,71 [2,89; 4,60]	273/401 (68,1)	3,81 [2,86; 5,52]	1,30 [1,00; 1,69] 0,0592	1,08 [1,00; 1,17] 0,0498	5,4 [-0,1; 10,9] 0,0532	1,00 [0,86; 1,15] 0,9512	0,9512
MID 7	534/806 (66,3)	6,47 [4,73; 7,43]	242/401 (60,3)	7,16 [4,63; 8,44]	1,29 [1,01; 1,66] 0,0492	1,10 [1,00; 1,21] 0,0419	6,0 [0,2; 11,8] 0,0439	0,97 [0,83; 1,14] 0,7438	0,7449
MID 9	490/806 (60,8)	9,30 [7,39; 14,65]	201/401 (50,1)	13,01 [8,44; 18,50]	1,55 [1,22; 1,97] 0,0005	1,21 [1,09; 1,36] 0,0004	10,7 [4,8; 16,7] 0,0004	1,06 [0,90; 1,26] 0,4833	0,4832
Dezember Datenschnitt									
Physisches Wohlbefinden (PWB) – Verbesserung									
MID 3	218/806 (27,0)	NA [NA; NA]	90/401 (22,4)	NA [NA; NA]	1,28 [0,97; 1,69]	1,21 [0,97; 1,50]	4,7 [-0,5; 9,8]	1,09 [0,85; 1,40]	/
Physisches Wohlbefinden (PWB) – Verschlechterung									
MID 3	530/806 (65,8)	6,57 [5,55; 8,38]	234/401 (58,4)	7,43 [5,59; 11,11]	1,37 [1,07; 1,75]	1,13 [1,02; 1,24]	7,3 [1,5; 13,2]	0,97 [0,83; 1,14]	/
Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Verbesserung									
MID 3	393/806 (48,8)	31,41 [11,07; 55,20]	177/401 (44,1)	18,89 [8,77; NA]	1,21 [0,95; 1,54]	1,11 [0,97; 1,26]	4,7 [-1,2; 10,6]	1,05 [0,88; 1,26]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Verschlechterung									
MID 3	473/806 (58,7)	7,49 [5,62;11,11]	223/401 (55,6)	4,90 [3,84; 8,38]	1,13 [0,89; 1,44]	1,06 [0,95; 1,17]	3,0 [-2,9; 9,0]	0,87 [0,73; 1,02]	/
Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Verbesserung									
MID 3	435/806 (54,0)	9,17 [5,65; 18,40]	191/401 (47,6)	11,07 [5,62; NA]	1,29 [1,01; 1,64]	1,13 [1,00; 1,28]	6,3 [0,4; 12,3]	1,02 [0,86; 1,22]	/
Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Verschlechterung									
MID 3	459/806 (56,9)	14,69 [11,07; 18,63]	181/401 (45,1)	14,82 [10,61; 32,99]	1,61 [1,26; 2,04]	1,26 [1,12; 1,43]	11,9 [5,9; 17,8]	1,06 [0,89; 1,27]	/
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Verbesserung									
MID 3	371/806 (46,0)	55,33 [18,53; NA]	163/401 (40,6)	NA [20,30; NA]	1,25 [0,98; 1,59]	1,13 [0,98; 1,30]	5,4 [-0,5; 11,3]	1,05 [0,87; 1,26]	/
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Verschlechterung									
MID 3	558/806 (69,2)	4,63 [3,78; 5,59]	229/401 (57,1)	6,51 [4,70; 9,27]	1,69 [1,32; 2,16]	1,21 [1,10; 1,34]	12,1 [6,3; 17,9]	1,15 [0,98; 1,35]	/
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Verbesserung									
MID 3	522/806 (64,8)	3,75 [2,89; 4,67]	234/401 (58,4)	4,67 [3,65; 7,36]	1,31 [1,03; 1,68]	1,11 [1,01; 1,22]	6,4 [0,6; 12,3]	1,04 [0,89; 1,22]	/
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Verschlechterung									
MID 3	619/806 (76,8)	3,84 [3,71; 4,70]	272/401 (67,8)	3,78 [2,86; 4,80]	1,57 [1,21; 2,05]	1,133 [1,05; 1,22]	9,0 [3,6; 14,4]	0,97 [0,84; 1,13]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Schmerz-spezifische Subskala (PRS) – Verbesserung									
MID 2	397/806 (49,3)	21,95 [10,152; NA]	152/401 (37,9)	NA [29,47; NA]	1,60 [1,25; 2,05]	1,30 [1,13; 1,50]	11,5 [5,6; 17,3]	1,30 [1,07; 1,57]	/
MID 3	301/806 (37,3)	NA [NA; NA]	107/401 (26,7)	NA [NA; NA]	1,64 [1,26; 2,14]	1,402 [1,17; 1,69]	10,7 [5,3; 16,2]	1,35 [1,08; 1,68]	/
Schmerz-spezifische Subskala (PRS) – Verschlechterung									
MID 2	585/806 (72,6)	6,37 [5,49; 7,33]	251/401 (62,6)	4,63 [3,71; 5,65]	1,58 [1,22; 2,04]	1,16 [1,06; 1,26]	10,0 [4,3; 15,6]	0,93 [0,80; 1,08]	/
MID 3	509/806 (63,2)	10,15 [8,25; 12,95]	210/401 (52,4)	9,66 [6,51; 12,95]	1,55 [1,22; 1,98]	1,21 [1,08; 1,34]	10,7 [4,8; 16,6]	0,93 [0,79; 1,10]	/
Trial Outcome Index (TOI) – Verbesserung									
MID 5	465/806 (57,7)	7,43 [5,55; 10,22]	214/401 (53,4)	5,62 [4,63; 10,15]	1,19 [0,94; 1,52]	1,08 [0,97; 1,21]	4,4 [-1,6; 10,3]	0,98 [0,83; 1,15]	/
MID 6	417/806 (51,7)	12,91 [8,38; 29,34]	186/401 (46,4)	11,14 [6,60; NA]	1,24 [0,98; 1,58]	1,12 [0,99; 1,26]	5,4 [-0,6; 11,4]	1,02 [0,85; 1,22]	/
MID 9	302/806 (37,5)	NA [NA; NA]	117/401 (29,2)	NA [NA; NA]	1,46 [1,13; 1,89]	1,29 [1,08; 1,53]	8,3 [2,8; 13,9]	1,13 [0,91; 1,40]	/
Trial Outcome Index (TOI) – Verschlechterung									
MID 5	637/806 (79,0)	2,99 [2,83; 3,75]	283/401 (70,6)	3,75 [2,89; 4,67]	1,58 [1,20; 2,08]	1,12 [1,04; 1,20]	8,5 [3,2; 13,7]	1,06 [0,92; 1,23]	/
MID 6	607/806 (75,3)	3,84 [3,71; 4,63]	267/401 (66,6)	4,67 [3,75; 5,68]	1,53 [1,18; 1,99]	1,13 [1,04; 1,23]	8,7 [3,2; 14,2]	1,04 [0,90; 1,20]	/
MID 9	531/806 (65,9)	7,43 [6,47; 9,27]	211/401 (52,6)	11,07 [8,35; 14,82]	1,74 [1,36; 2,22]	1,253 [1,13; 1,39]	13,3 [7,4; 19,2]	1,09 [0,93; 1,29]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
FACT-P total – Verbesserung									
MID 10	380/806 (47,1)	36,17 [15,01; NA]	165/401 (41,1)	NA [11,11; NA]	1,28 [1,00; 1,63]	1,15 [1,00; 1,32]	6,1 [0,1; 12,0]	1,01 [0,84; 1,22]	/
FACT-P total – Verschlechterung									
MID 10	544/806 (67,5)	6,60 [5,55; 8,28]	230/401 (57,4)	8,38 [6,47; 12,95]	1,56 [1,21; 1,99]	1,18 [1,07; 1,30]	10,2 [4,4; 16,0]	1,04 [0,89; 1,22]	/
FACT-G – Verbesserung									
MID 5	468/806 (58,1)	5,55 [4,60; 7,49]	223/401 (55,6)	5,36 [3,78; 7,39]	1,11 [0,87; 1,41]	1,05 [0,94; 1,16]	2,5 [-3,4; 8,4]	0,96 [0,81; 1,13]	/
MID 7	390/806 (48,4)	25,89 [12,91; NA]	174/401 (43,4)	29,47 [8,48; NA]	1,23 [0,96; 1,56]	1,12 [0,98; 1,28]	5,1 [-0,9; 11,0]	1,00 [0,83; 1,20]	/
MID 9	311/806 (38,6)	NA [NA; NA]	127/401 (31,7)	NA [NA; NA]	1,36 [1,06; 1,76]	1,22 [1,03; 1,44]	7,0 [1,4; 12,6]	1,07 [0,87; 1,32]	/
FACT-G – Verschlechterung									
MID 5	599/806 (74,3)	3,71 [2,89; 4,60]	273/401 (68,1)	3,81 [2,86; 5,52]	1,36 [1,05; 1,77]	1,09 [1,01; 1,18]	6,3 [0,8; 11,7]	1,00 [0,86; 1,15]	/
MID 7	541/806 (67,1)	6,47 [4,73; 7,43]	242/401 (60,3)	7,16 [4,63; 8,44]	1,34 [1,05; 1,72]	1,11 [1,012; 1,22]	6,8 [1,1; 12,6]	0,97 [0,83; 1,14]	/
MID 9	497/806 (61,7)	9,30 [7,39; 14,65]	201/401 (50,1)	13,01 [8,44; 18,50]	1,61 [1,26; 2,05]	1,23 [1,10; 1,38]	11,6 [5,7; 17,5]	1,06 [0,90; 1,25]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, EWB=Emotionales Wohlbefinden, FACT-G=Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – generell, FACT-Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Prostata, FWB=Funktionelles Wohlbefinden, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw, nicht erreicht, OR=Odds Ratio, PCS=Prostatakarzinom Subskala, PRS=Schmerzbezogene Subskala, PWB=Physisches Wohlbefinden , RD=Riskodifferenz, RR=Relatives Risiko, SFWB=Soziales/ Familiäres Wohlbefinden, TOI=Trial Outcome Index</p> <p>a: ITT-Population b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (2-4)</p>									

FACT-P – primäre Analyse

Bei der Zeit bis Zur Verbesserung der Schmerzen gemessen mit der schmerzspezifischen Subskala (PRS) des *FACT-P* zeigt sich für die primäre Analyse sowohl bei einer MID von 2 Punkten mit einem HR von 1,31 [1,08; 1,58], $p=0,0064$, als auch bei einer MID von 3 Punkten mit einem HR von 1,34 [1,07; 1,68], $p=0,0109$ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Interventionsarmes mit Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm mit Placebo und ADT (Tabelle 4-69).

Für die weiteren Items ergeben sich keine signifikanten Effekte zugunsten oder zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT. Anhang 4-G zeigt die Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus.

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

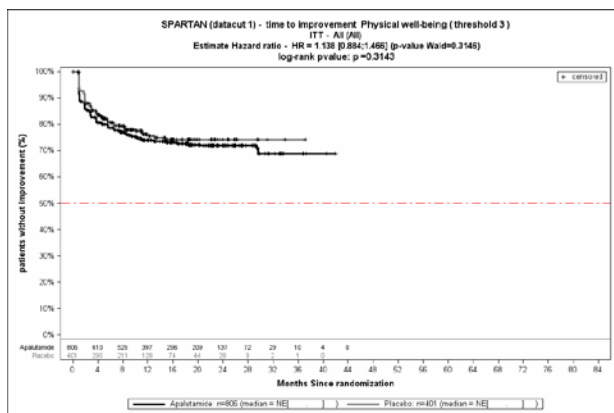


Abbildung 4-34: FACT-P (PWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse

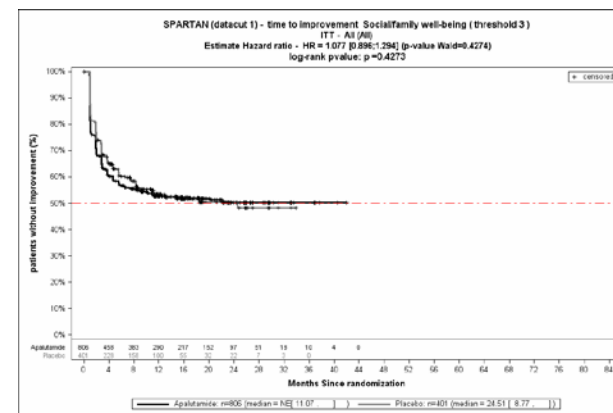


Abbildung 4-36: FACT-P (SFWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse

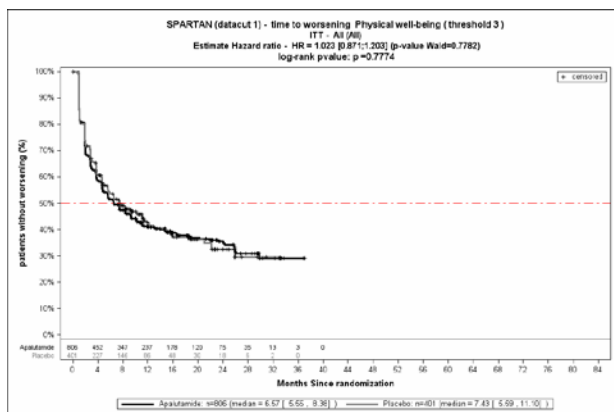


Abbildung 4-35 FACT-P (PWB; MID3): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse

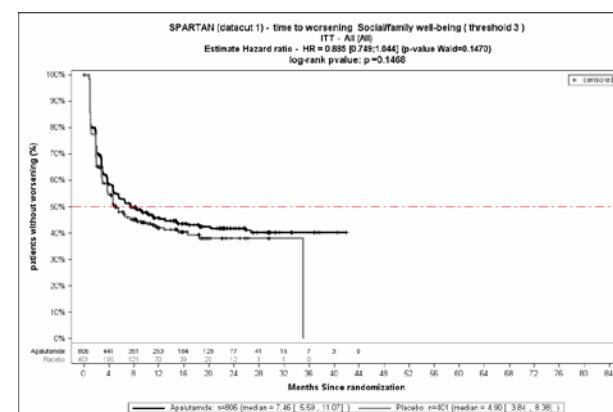


Abbildung 4-37: FACT-P (SFWB; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse

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

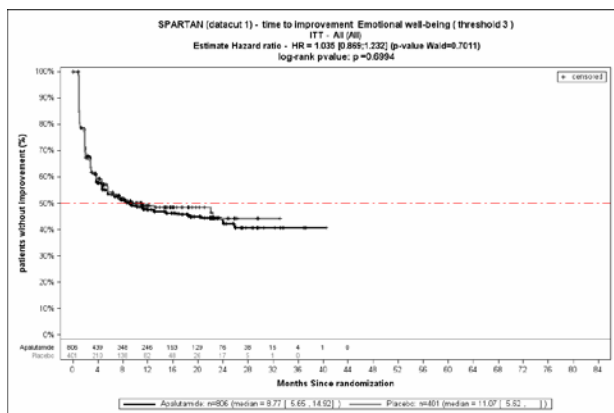


Abbildung 4-38: FACT-P (EWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse

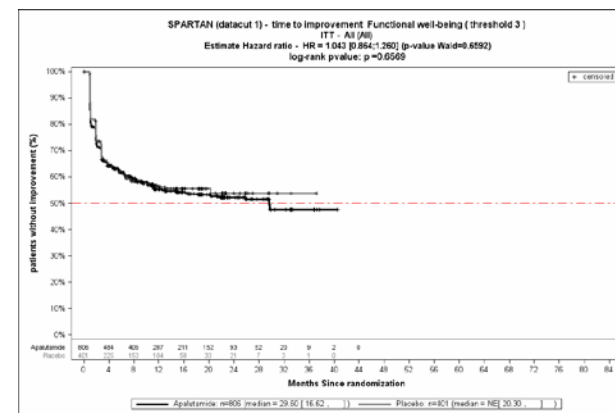


Abbildung 4-40: FACT-P (FWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse

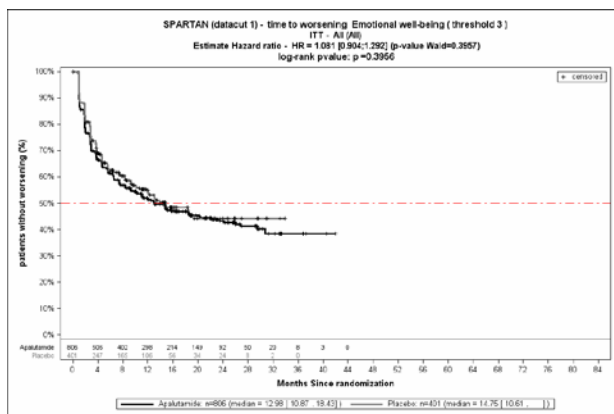


Abbildung 4-39: FACT-P (EWB; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse

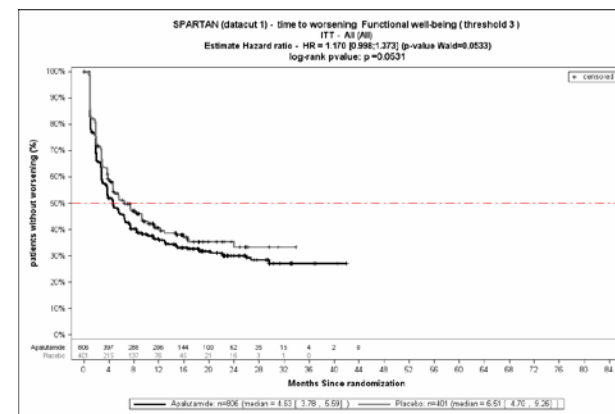


Abbildung 4-41: FACT-P (FWB; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse

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

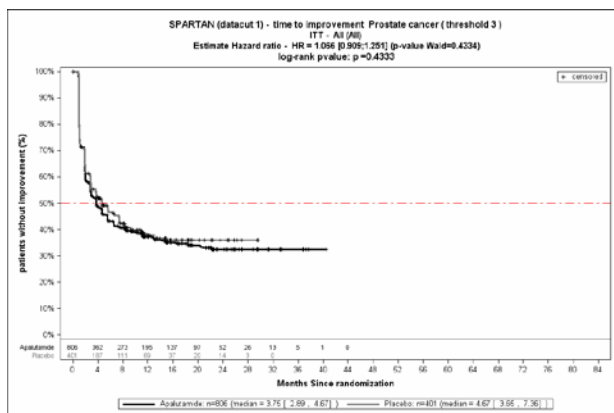


Abbildung 4-42: FACT-P (PCS; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse

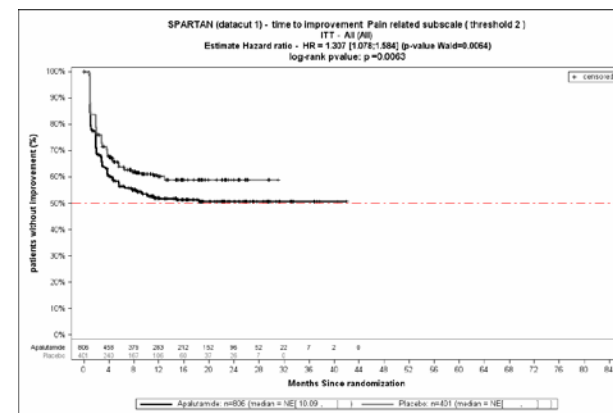


Abbildung 4-44: FACT-P (PRS; MID 2): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse

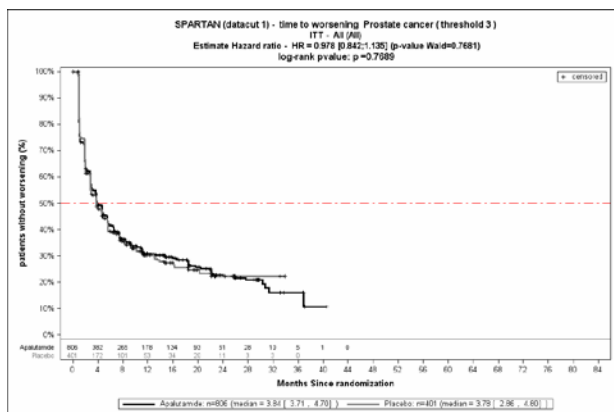


Abbildung 4-43: FACT-P (PCS; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse

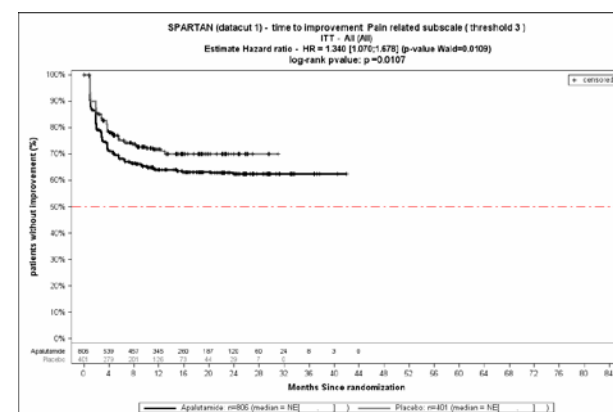


Abbildung 4-45: FACT-P (PRS; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse

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

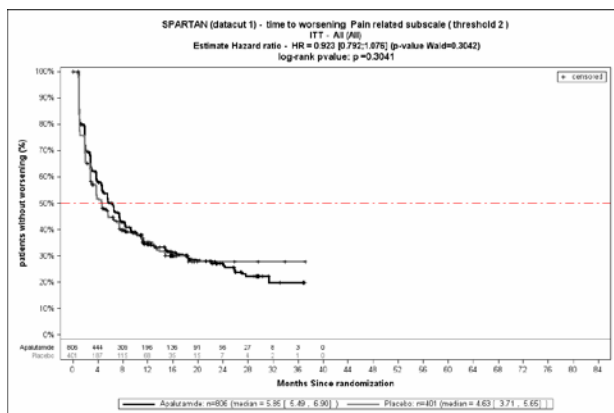


Abbildung 4-46: FACT-P (PRS; MID 2): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse

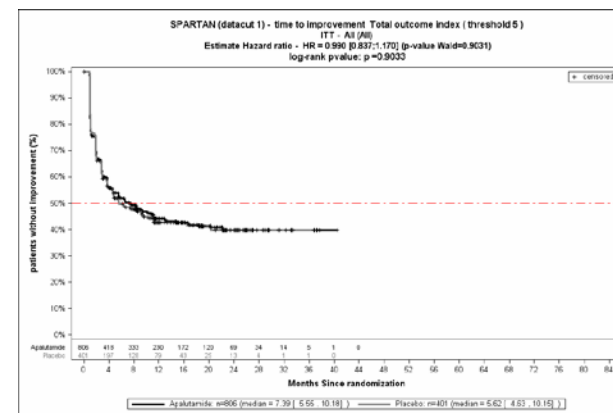


Abbildung 4-48: FACT-P (TOI; MID 5): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse

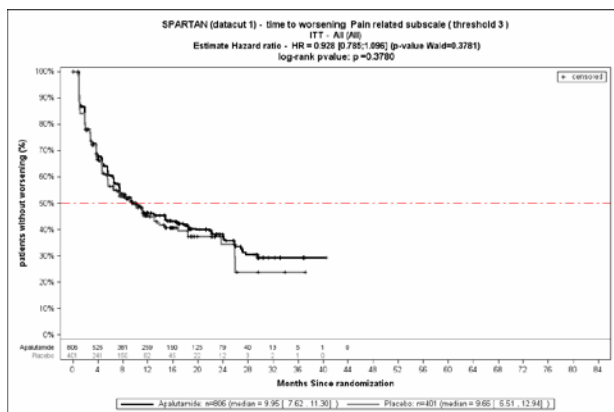


Abbildung 4-47: FACT-P (PRS; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse

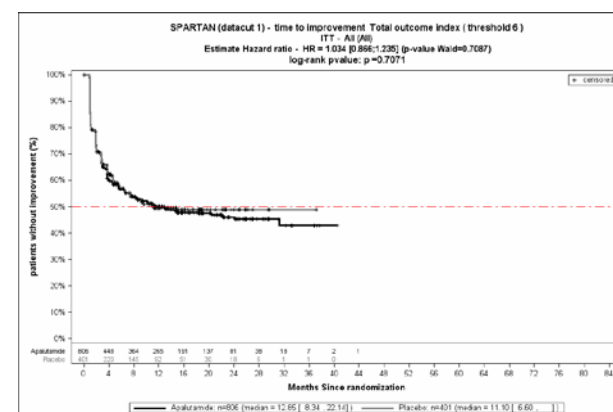


Abbildung 4-49: FACT-P (TOI; MID 6): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse

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

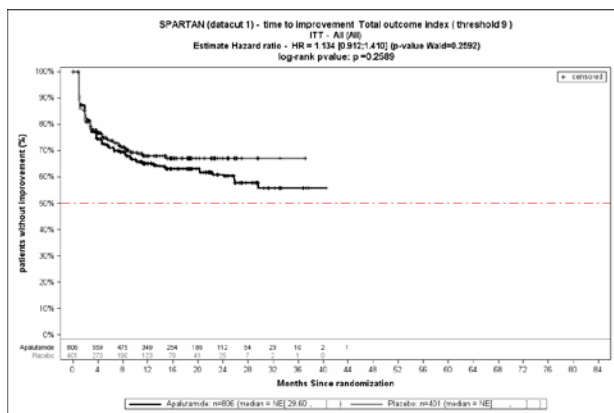


Abbildung 4-50: FACT-P (TOI; MID 9): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse

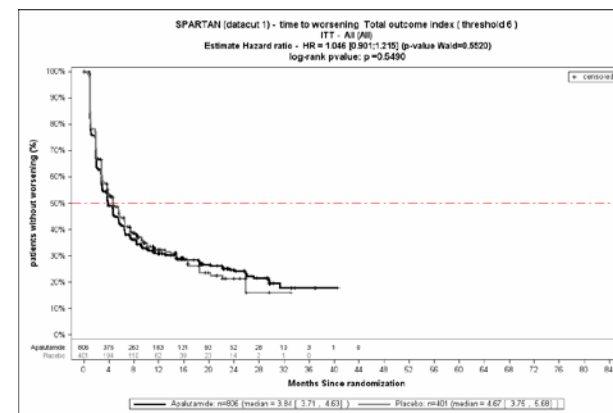


Abbildung 4-52: FACT-P (TOI; MID 6): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse

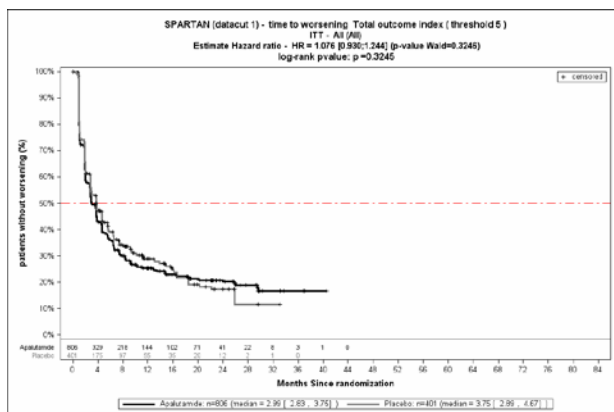


Abbildung 4-51: FACT-P (TOI; MID 5): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse

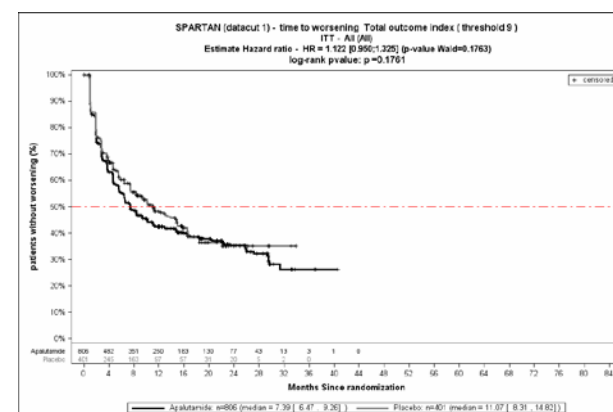


Abbildung 4-53: FACT-P (TOI; MID 9): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse

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

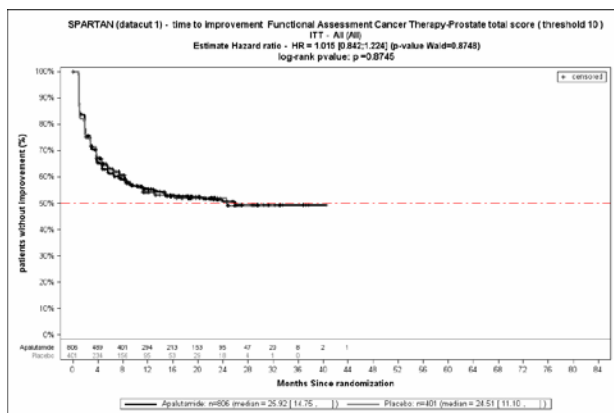


Abbildung 4-54: FACT-P (total; MID 10): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse

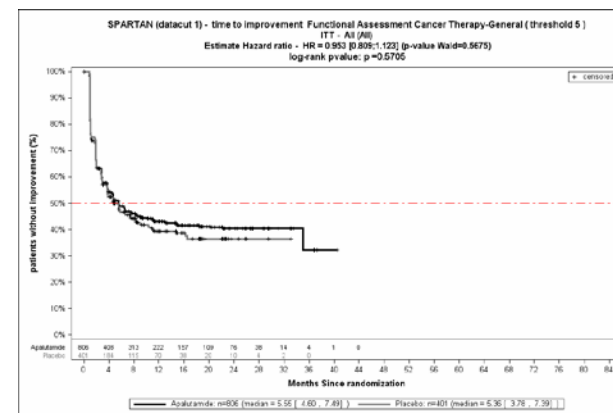


Abbildung 4-56: FACT-P (FACT-G; MID 5): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse

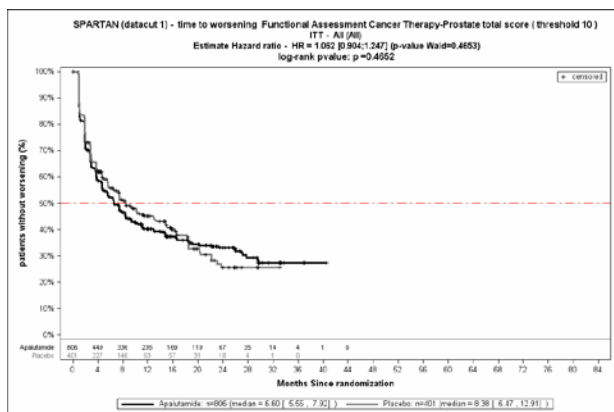


Abbildung 4-55: FACT-P (total; MID 10): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse

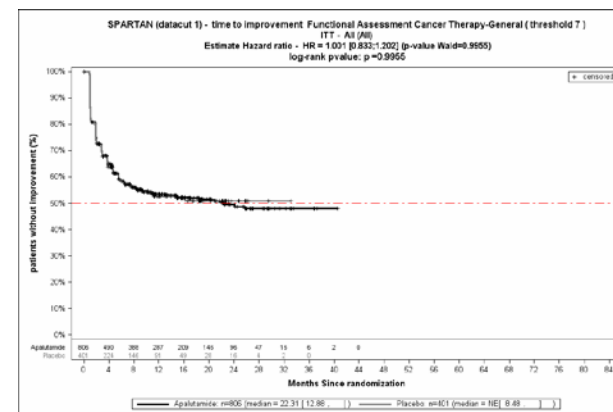


Abbildung 4-57: FACT-P (FACT-G; MID 7): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse

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

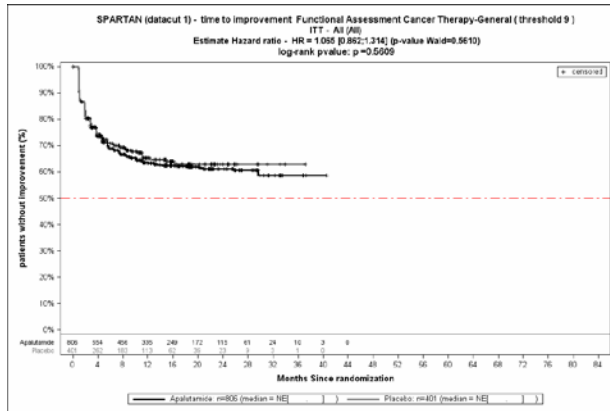


Abbildung 4-58: FACT-P (FACT-G; MID 9): Zeit bis zur Verbesserung – primäre Analyse

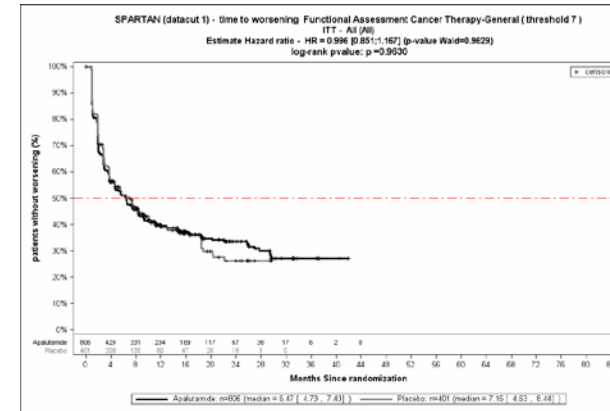


Abbildung 4-60: FACT-P (FACT-G; MID 7): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse

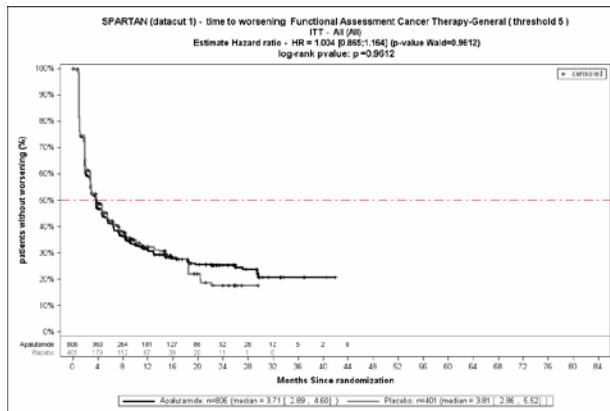


Abbildung 4-59: FACT-P (FACT-G; MID 5): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse

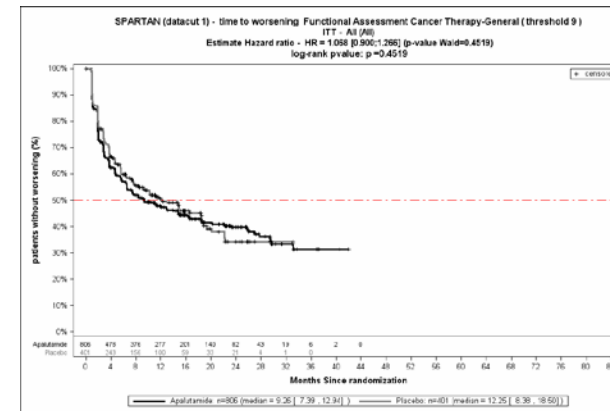


Abbildung 4-61: FACT-P (FACT-G; MID 9): Zeit bis zur Verschlechterung – primäre Analyse

Quelle: (2)

FACT-P – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse bestätigt sich für den Endpunkt *FACT-P* der statistisch signifikante Vorteil bei der Zeit zur Verbesserung der Schmerzen sowohl bei einer MID von 2 Punkten (1,30 [1,07; 1,57], $p=0,0075$) als auch bei einer MID von 3 Punkten (1,34 [1,08; 1,68], $p=0,0094$) zugunsten des Interventionsarm Apalutamid und ADT (Abbildung 4-44, Abbildung 4-45)

Für die weiteren Items ergeben sich weiterhin keine signifikanten Effekte zugunsten oder zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT. Anhang 4-G zeigt die Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus.

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

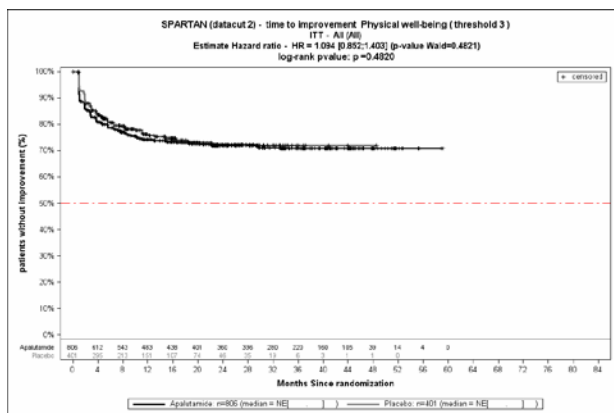


Abbildung 4-62: FACT-P (PWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse

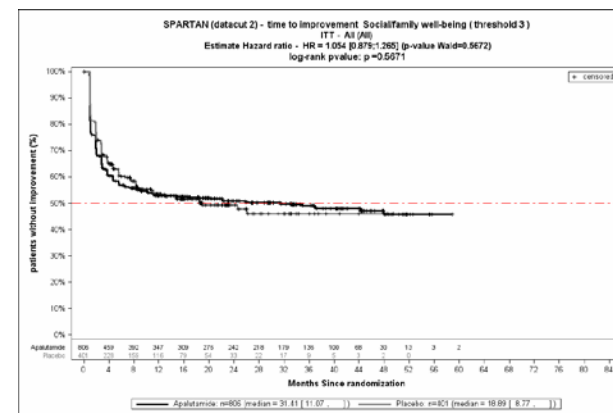


Abbildung 4-64: FACT-P (SFWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse

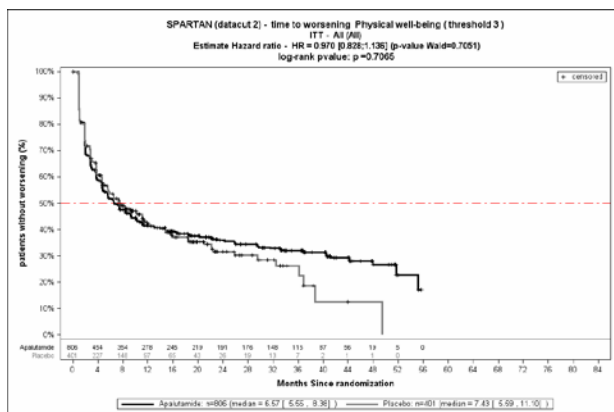


Abbildung 4-63: FACT-P (PWB; MID3): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse

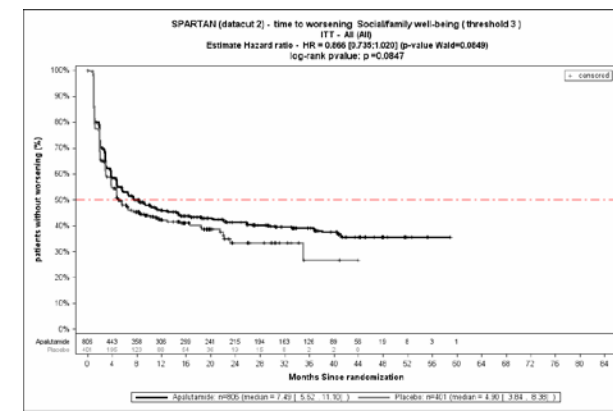


Abbildung 4-65: FACT-P (SFWB; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse

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

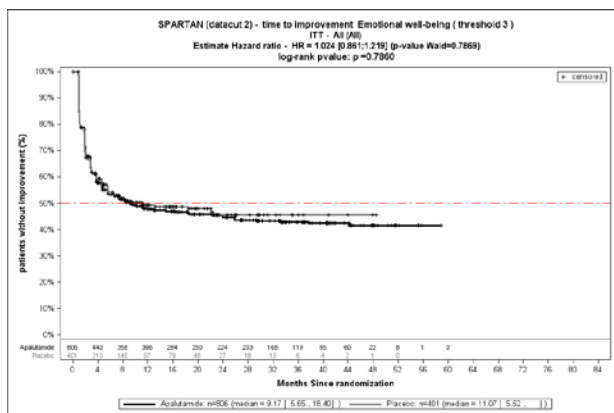


Abbildung 4-66: FACT-P (EWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse

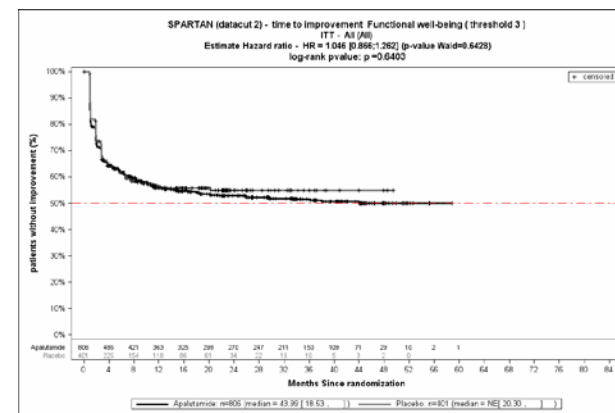


Abbildung 4-68: FACT-P (FWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse

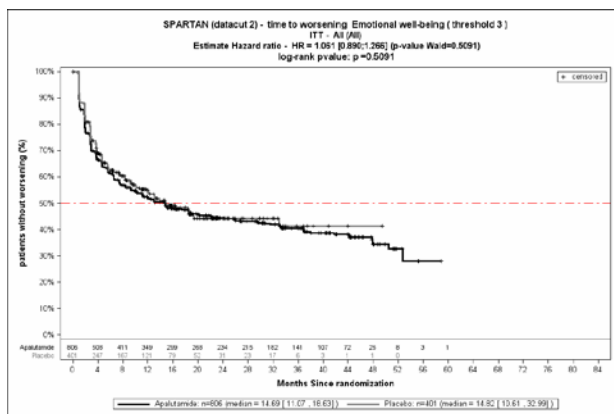


Abbildung 4-67: FACT-P (EWB; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse

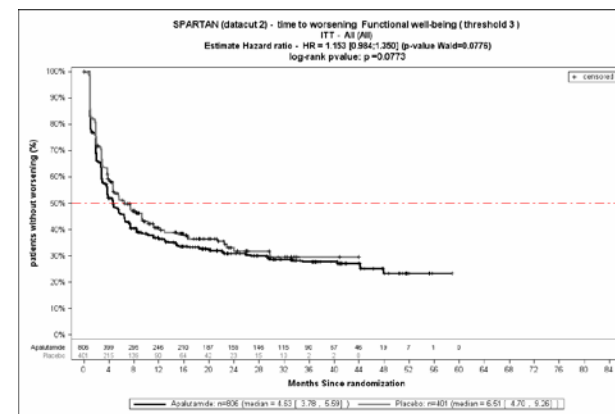


Abbildung 4-69: FACT-P (FWB; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse

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

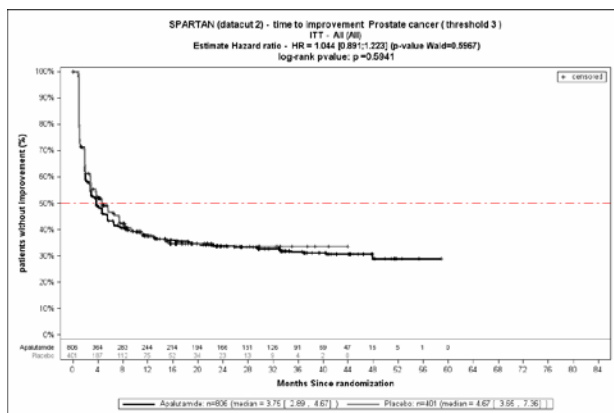


Abbildung 4-70: FACT-P (PCS; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse

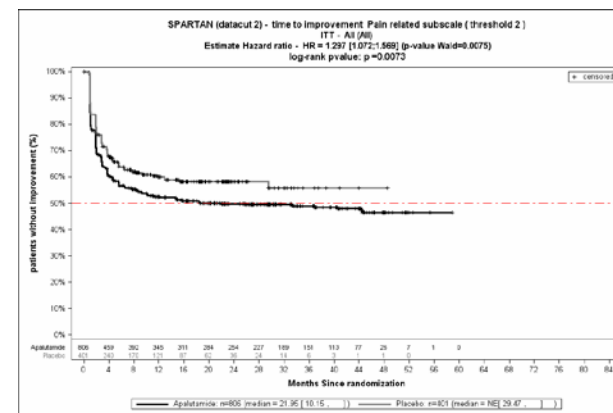


Abbildung 4-72: FACT-P (PRS; MID 2): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse

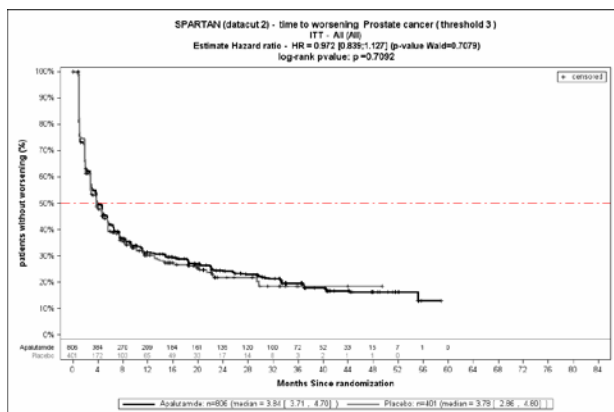


Abbildung 4-71: FACT-P (PCS; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse

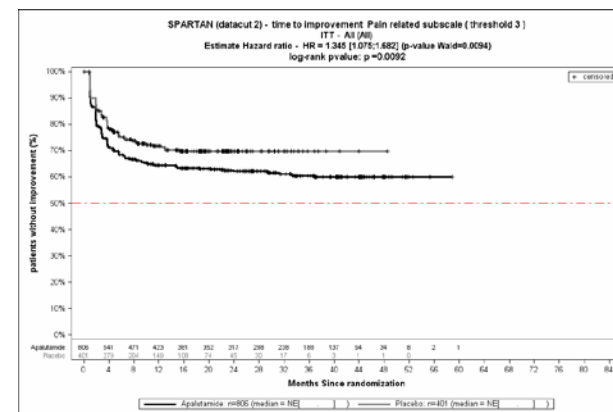


Abbildung 4-73: FACT-P (PRS; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse

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

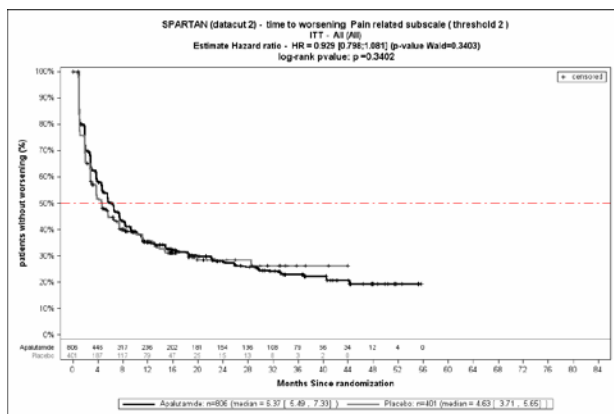


Abbildung 4-74: FACT-P (PRS; MID 2): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse

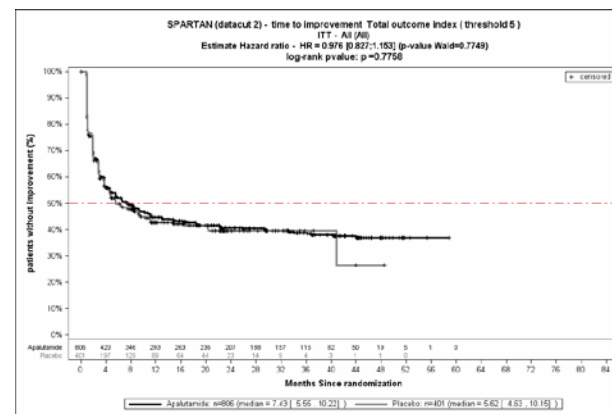


Abbildung 4-76: FACT-P (TOI; MID 5): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse

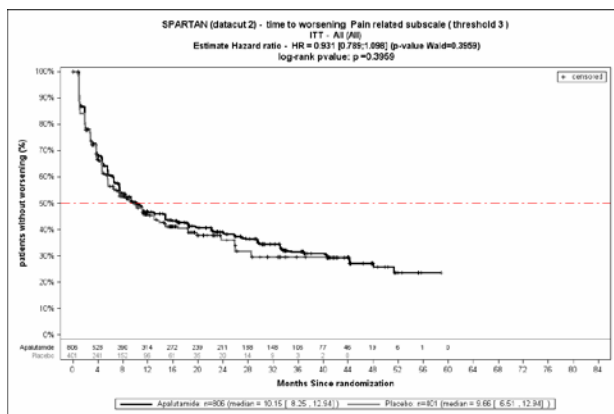


Abbildung 4-75: FACT-P (PRS; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse

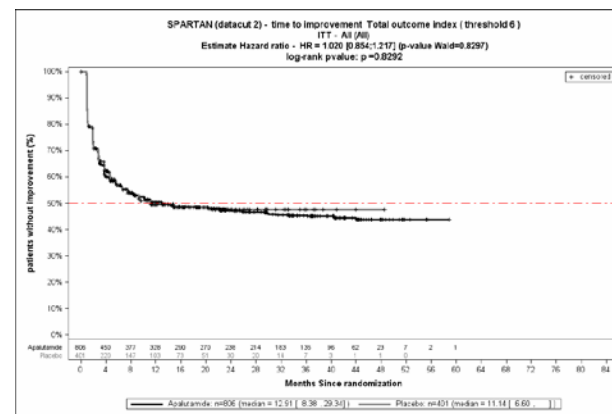


Abbildung 4-77: FACT-P (TOI; MID 6): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse

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

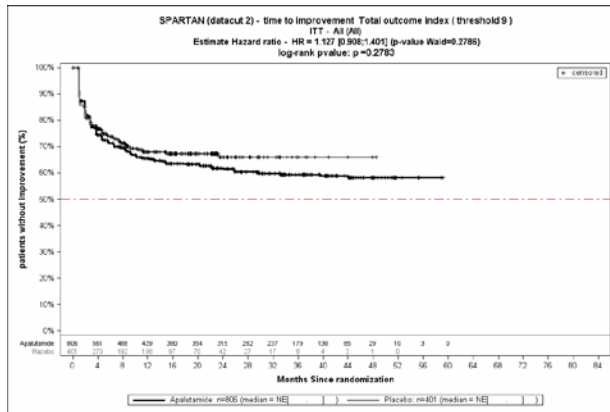


Abbildung 4-78: FACT-P (TOI; MID 9): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse

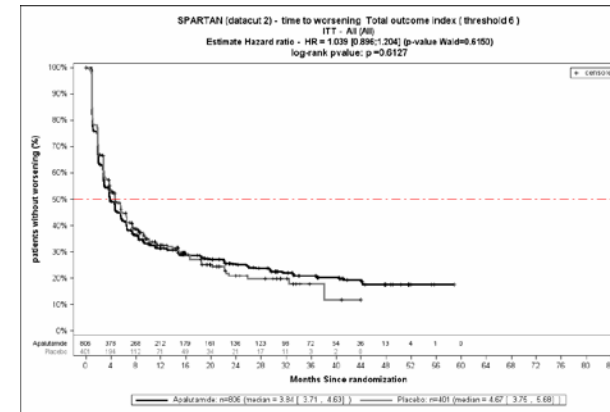


Abbildung 4-80: FACT-P (TOI; MID 6): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse

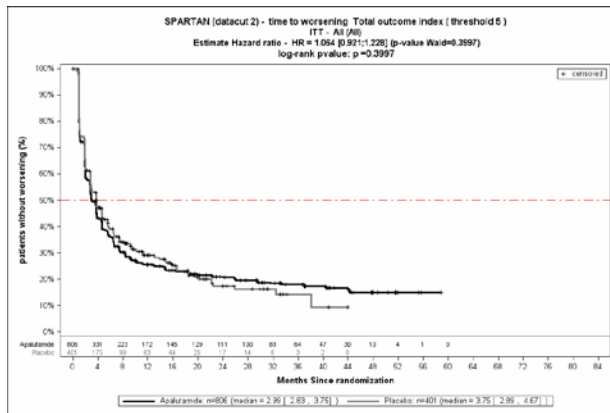


Abbildung 4-79: FACT-P (TOI; MID 5): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse

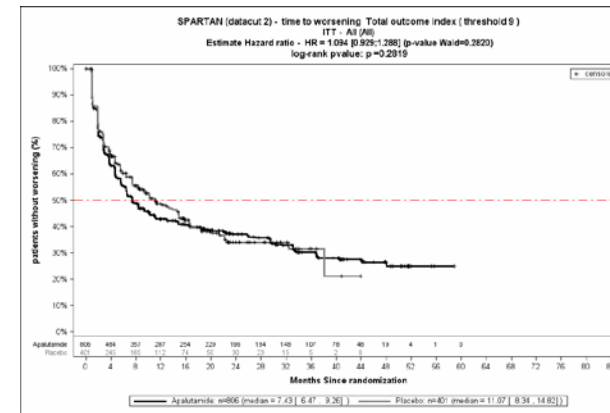


Abbildung 81: FACT-P (TOI; MID 9): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse

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

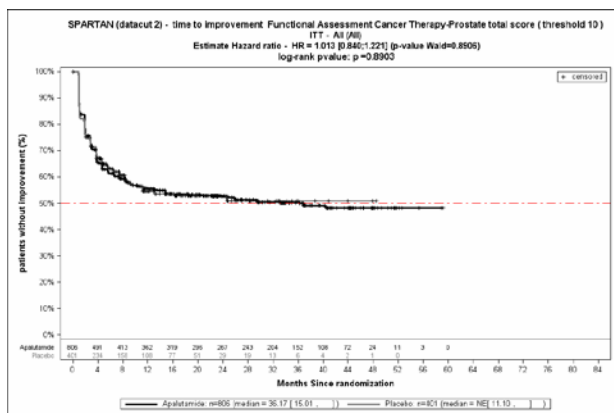


Abbildung 4-82: FACT-P (total; MID 10): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse

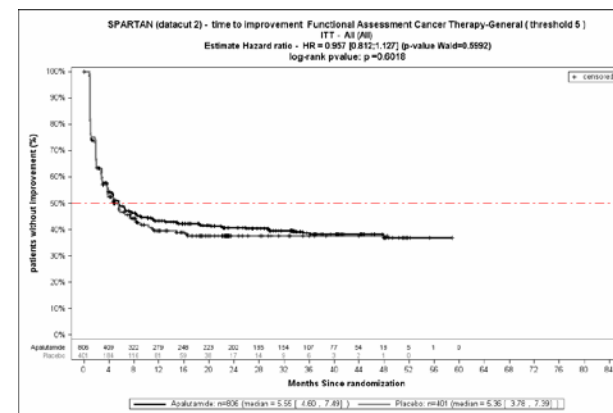


Abbildung 4-84: FACT-P (FACT-G; MID 5): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse

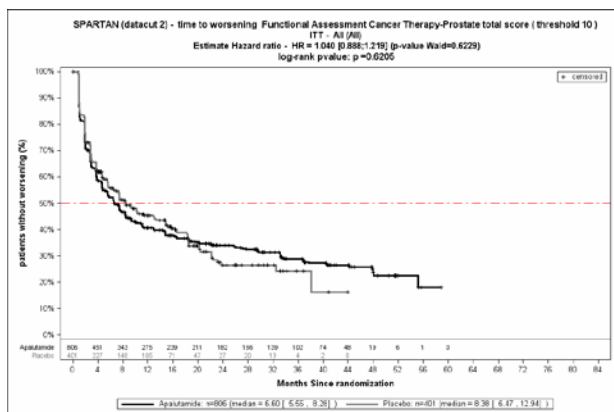


Abbildung 4-83: FACT-P (total; MID 10): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse

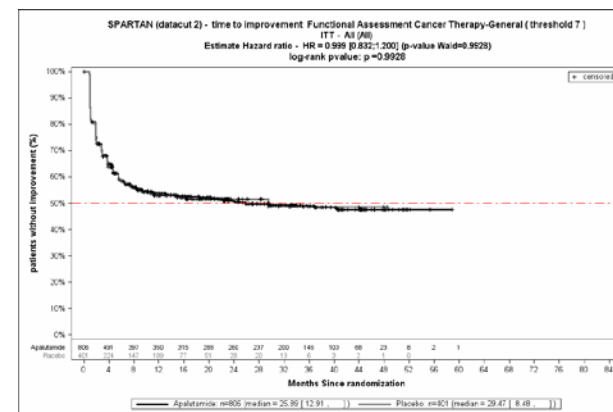


Abbildung 4-85: FACT-P (FACT-G; MID 7): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse

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

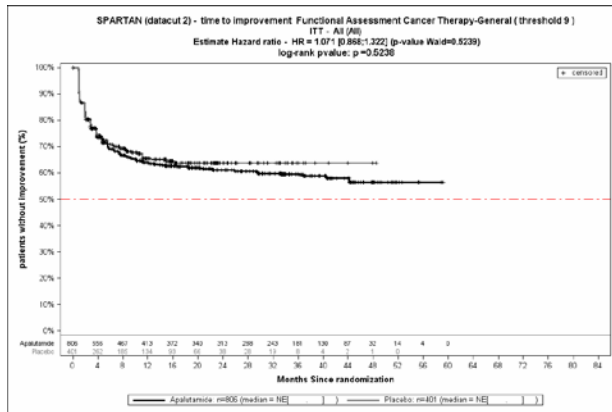


Abbildung 4-86: FACT-P (FACT-G; MID 9): Zeit bis zur Verbesserung – zweite Interimsanalyse

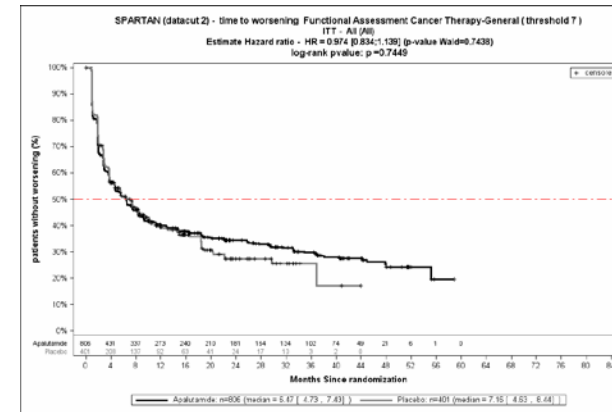


Abbildung 4-88: FACT-P (FACT-G; MID 7): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse

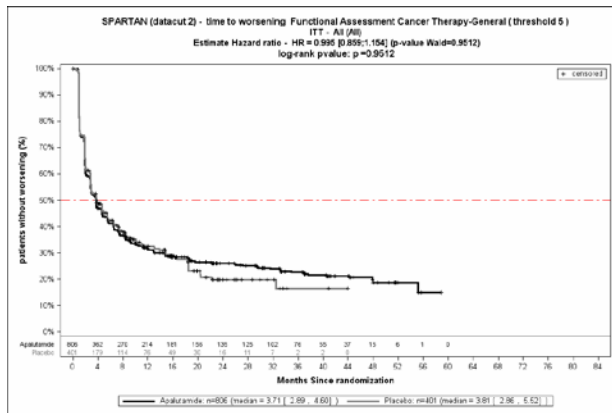


Abbildung 4-87: FACT-P (FACT-G; MID 5): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse

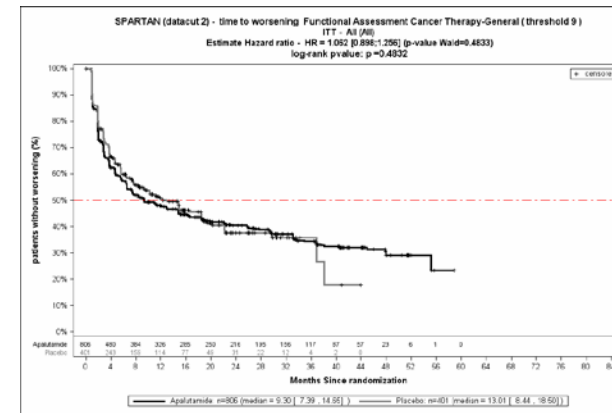


Abbildung 4-89: FACT-P (FACT-G; MID 9): Zeit bis zur Verschlechterung – zweite Interimsanalyse

Quelle: (3)

FACT-P – Dezember Datenschnitt

Bei der Zeit bis Zur Verbesserung der Schmerzen gemessen mit der schmerzspezifischen Subskala (PRS) des *FACT-P* zeigt sich für den Dezember Datenschnitt sowohl bei einer MID von 2 Punkten mit einem HR von 1,30 [1,07; 1,57] als auch bei einer MID von 3 Punkten mit einem HR von 1,35 [1,08; 1,68] ein auf dem 5 % Niveau statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Interventionsarmes mit Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm mit Placebo und ADT (Tabelle 4-69).

Für die weiteren Items ergeben sich keine signifikanten Effekte zugunsten oder zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT. Anhang 4-G zeigt die Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus.

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

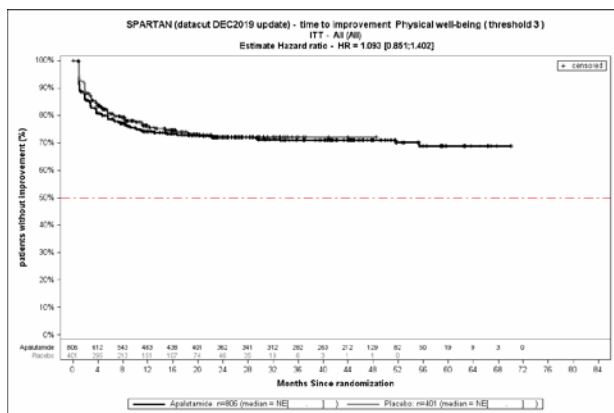


Abbildung 4-90: FACT-P (PWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt

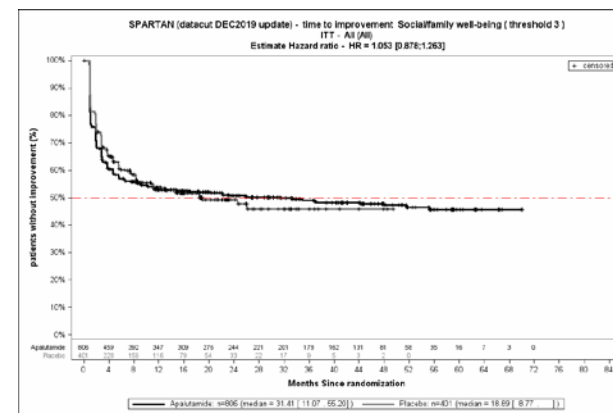


Abbildung 4-92: FACT-P (SFWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt

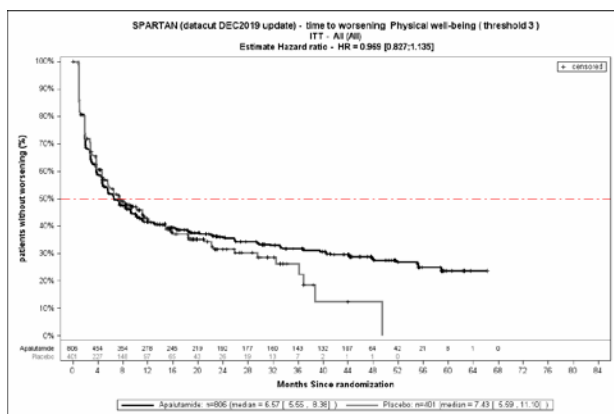


Abbildung 4-91: FACT-P (PWB; MID3): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt

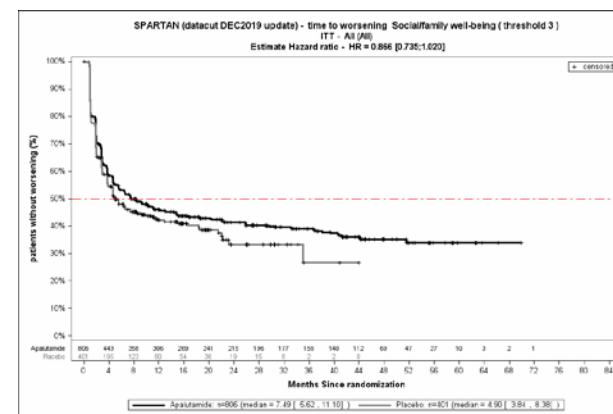


Abbildung 4-93: FACT-P (SFWB; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt

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

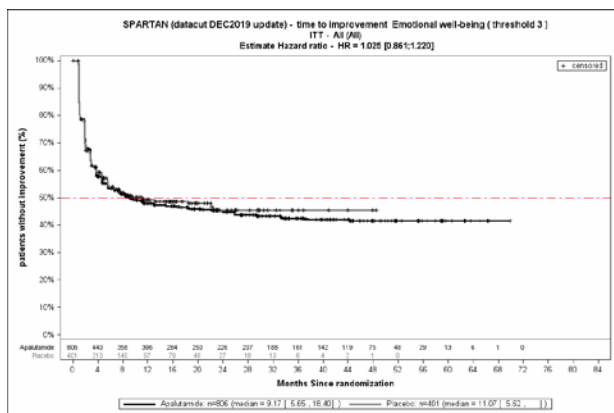


Abbildung 4-94: FACT-P (EWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt

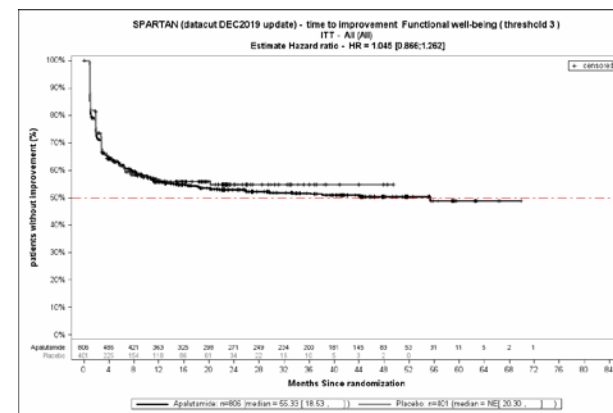


Abbildung 4-96: FACT-P (FWB; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt

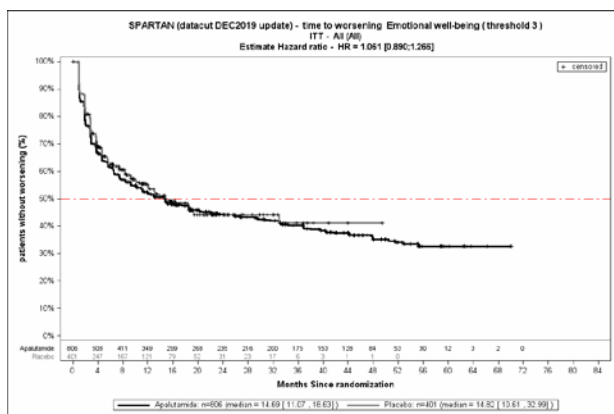


Abbildung 4-95: FACT-P (EWB; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt

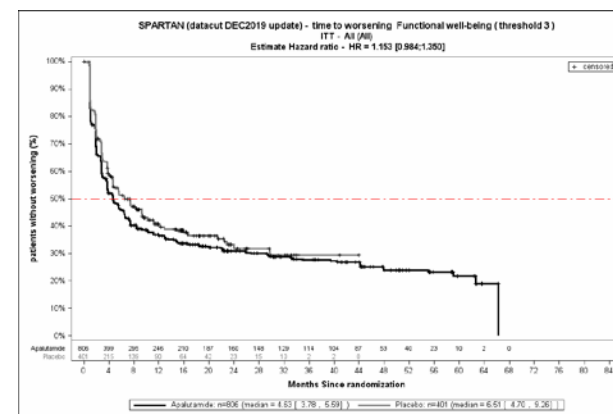


Abbildung 4-97: FACT-P (FWB; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt

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

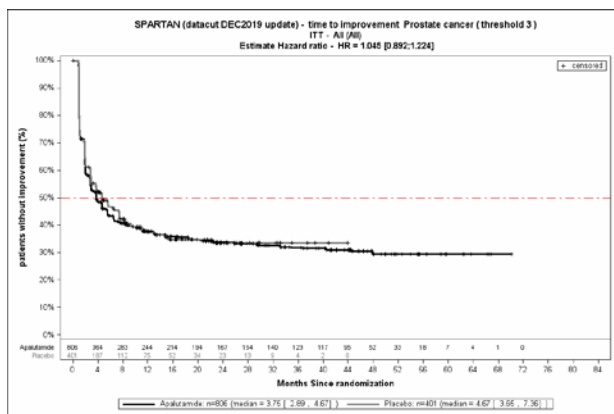


Abbildung 4-98: FACT-P (PCS; MID 3): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt

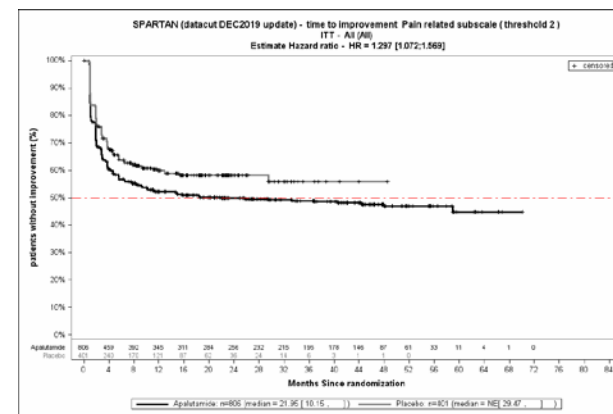


Abbildung 4-100: FACT-P (PRS; MID 2): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt

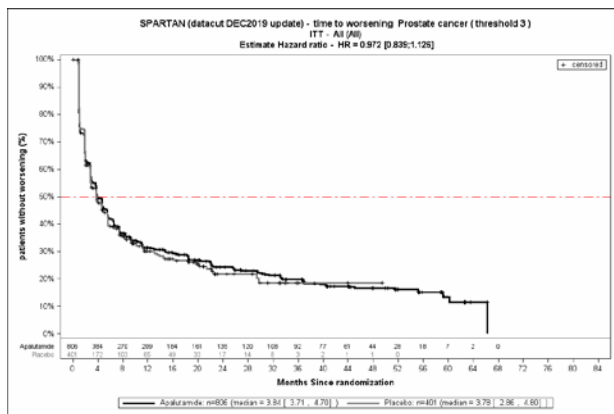


Abbildung 4-99: FACT-P (PCS; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt

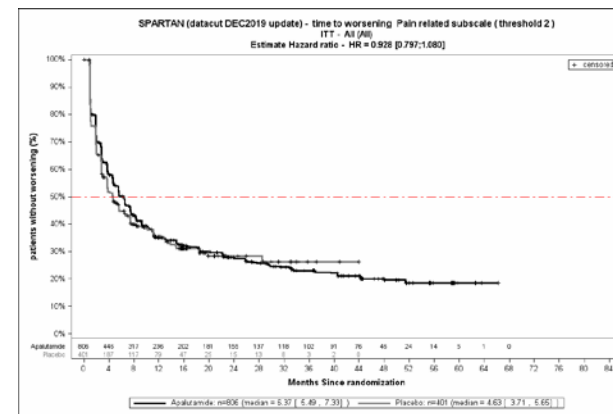


Abbildung 4-101: FACT-P (PRS; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt

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

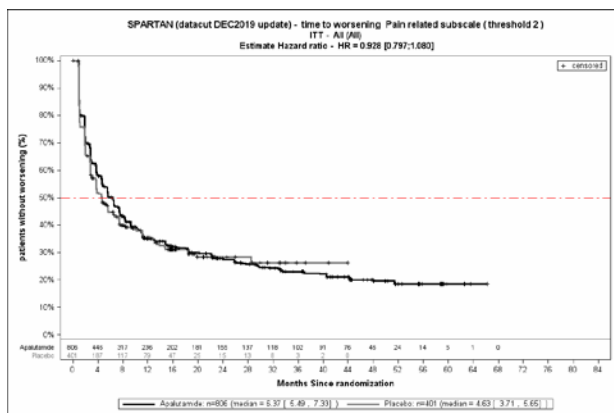


Abbildung 4-102: FACT-P (PRS; MID 2): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt

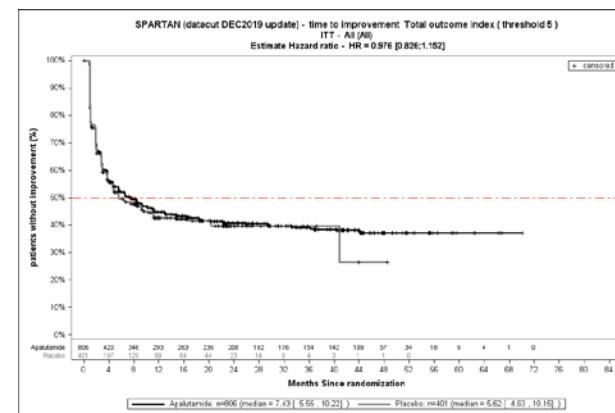


Abbildung 4-104: FACT-P (TOI; MID 5): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt

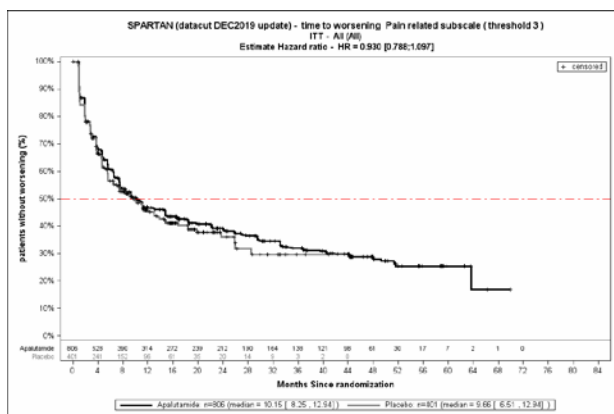


Abbildung 4-103: FACT-P (PRS; MID 3): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt

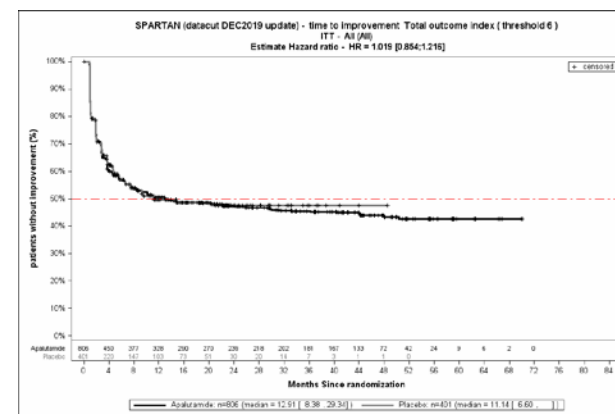


Abbildung 4-105: FACT-P (TOI; MID 6): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt

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

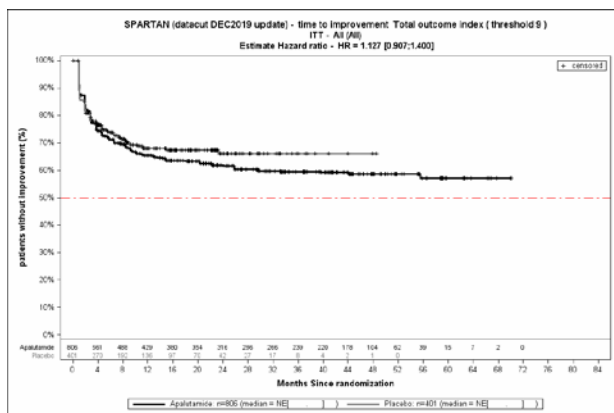


Abbildung 4-106: FACT-P (TOI; MID 9): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt

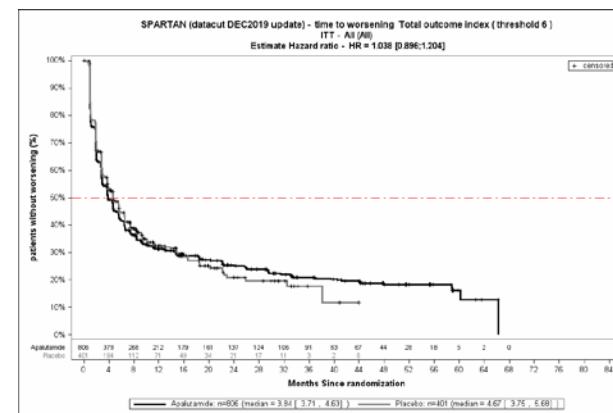


Abbildung 4-108: FACT-P (TOI; MID 6): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt

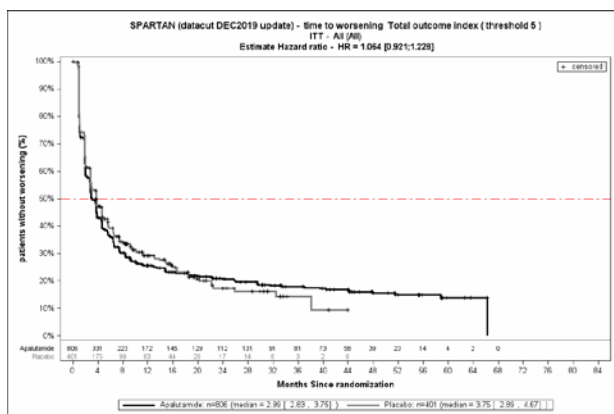


Abbildung 4-107: FACT-P (TOI; MID 5): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt

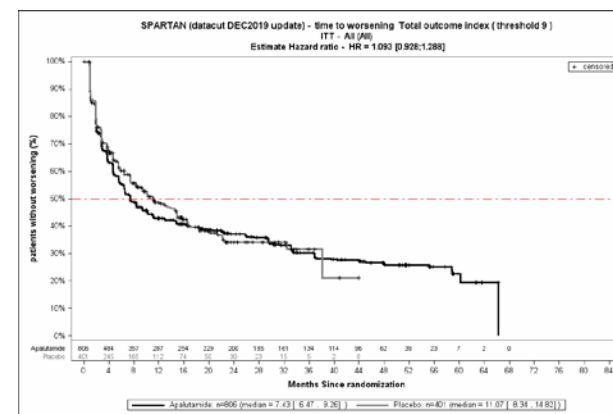


Abbildung 4-109: FACT-P (TOI; MID 9): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt

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

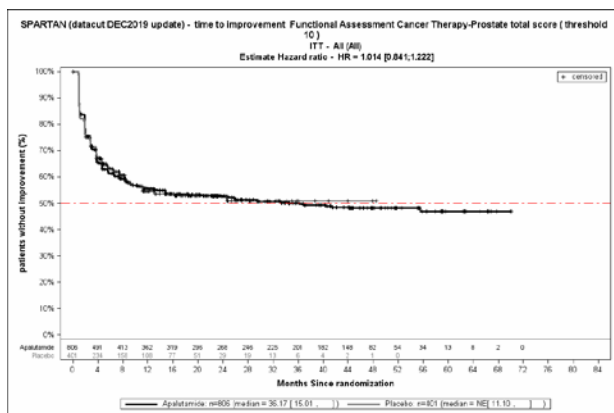


Abbildung 4-110: FACT-P (total; MID 10): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt

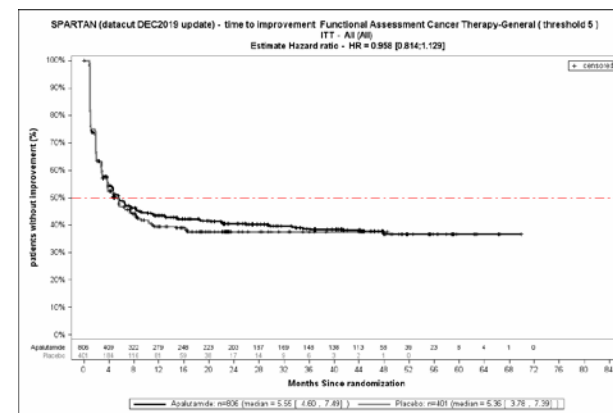


Abbildung 4-112: FACT-P (FACT-G; MID 5): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt

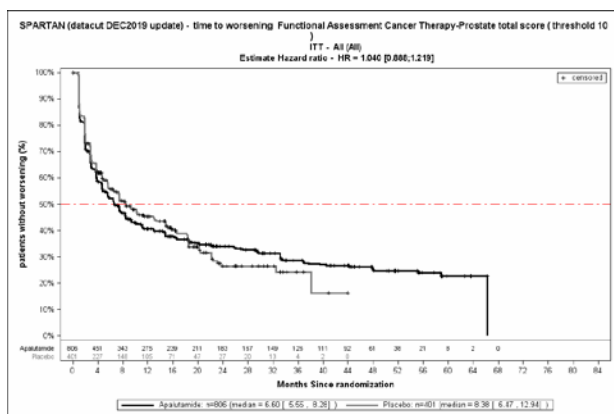


Abbildung 4-111: FACT-P (total; MID 10): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt

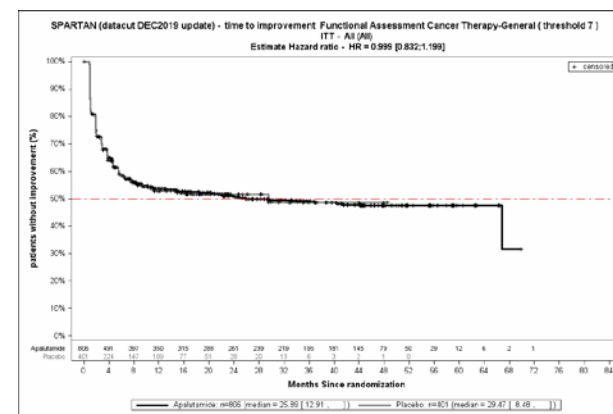


Abbildung 4-113: FACT-P (FACT-G; MID 7): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt

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

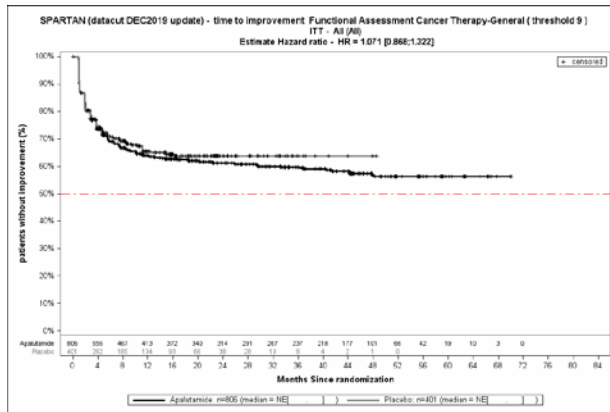


Abbildung 4-114: FACT-P (FACT-G; MID 9): Zeit bis zur Verbesserung – Dezember Datenschnitt

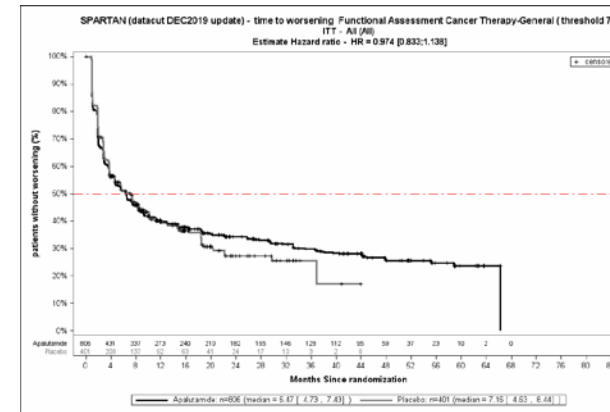


Abbildung 4-116: FACT-P (FACT-G; MID 7): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt

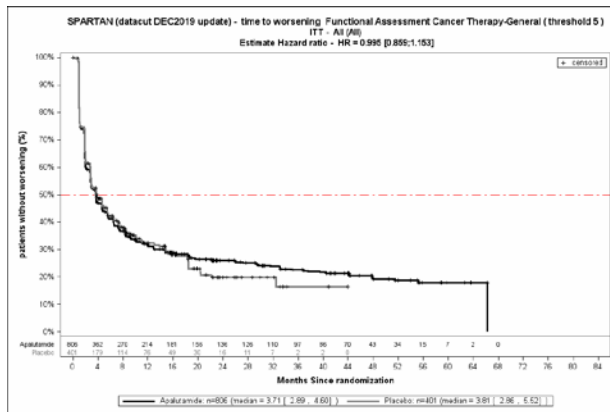


Abbildung 4-115: FACT-P (FACT-G; MID 5): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt

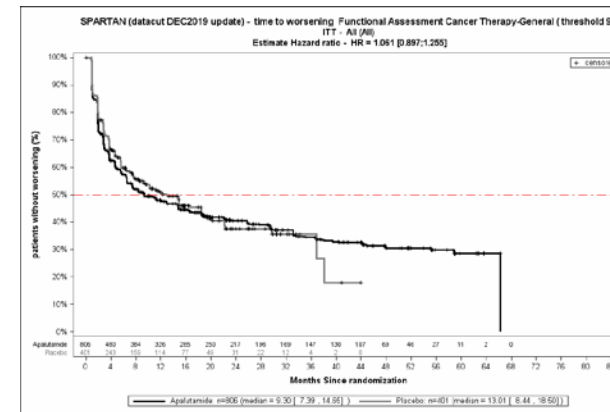


Abbildung 4-117: FACT-P (FACT-G; MID 9): Zeit bis zur Verschlechterung – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (SPARTAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.12 Verträglichkeit

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung der Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE) werden alle UE berücksichtigt, die ab Beginn der Behandlung bis 28 Tage nach Ende der Behandlung auftreten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne UE werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben sind, oder zum Zeitpunkt von 28 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftritt. • Es wird die Safety-Population zur Auswertung herangezogen • Die Kodierung der UE erfolgt gemäß des Medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten MedDRA, in der Version 19.1 nach <i>System Organ Class (SOC)</i> und <i>Preferred Term (PT)</i>. Die Schweregrade der UE werden auf einer Skala von 1-5 gemäß der CTCAE (Version 4.03) des <i>National Cancer Institute (NCI)</i> eingeteilt. <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für die Gesamtraten in folgenden Hauptkategorien der Verträglichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Jegliche UE</u>: Ein UE ist als jegliches unerwünschtes, medizinisches Ereignis definiert, welches in einer klinischen Studie unter Studienmedikation neu auftritt oder sich verschlechtert. <i>Jegliche UE</i> werden unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation betrachtet. Ein UE kann somit jedes unbeabsichtigte und unerwünschtes Zeichen sowie jedes Symptom oder jede Krankheit unabhängig vom Schweregrad sein. Dementsprechend werden diese UE nur ergänzend dargestellt. • <u>Schwere UE (CTCAE > Grad 3)</u>: <i>Schwere UE</i> werden gemäß CTCAE erfasst und können unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation auftreten.

- Schwerwiegende UE: *Schwerwiegende UE* sind unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation und basieren auf ICH- und EU- Richtlinien zur Pharmakovigilanz für humane Arzneimittel.
 - Ein SUE ist definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis
 - zum Tod führt;
 - lebensbedrohlich ist (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen kann; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode führen kann);
 - eine Krankenhausaufnahme erforderlich macht oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursacht;
 - in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultiert oder
 - durch das eine kongenitale Anomalie/ Geburtsfehler auftritt.
 - Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation
 - Andere Ereignisse medizinischer Bedeutsamkeit, die möglicherweise nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind, in einer Hospitalisierung resultieren, den Patienten gefährden oder Maßnahmen erforderlich machen, um die zuvor gelisteten Ereignisse zu verhindern. Eine medizinische oder wissenschaftliche Beurteilung soll in solchen Fällen erfolgen, um die Einstufung des Ereignisses als schwerwiegend oder nicht schwerwiegend festzulegen.
- UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen: Diese UE können unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation auftreten. Bei der Studienmedikation handelt es sich in der Studie SPARTAN um Apalutamid bzw. Placebo.

Für jede der genannten Hauptkategorien erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären SOC und den zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet:

- Jegliche UE mit einer Häufigkeit ≥ 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten pro Studienarm
- Schwere UE (CTCAE \geq Grad 3) mit einer Häufigkeit ≥ 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten pro Studienarm
- Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit ≥ 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten pro Studienarm
- UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert

Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 20.0 von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt.

UE von speziellem Interesse:

Die Suchkriterien der *UE von speziellem Interesse* basieren auf der MedDRA Klassifikation Version 19.1, wobei die meisten *UE von speziellem Interesse* auf den SMQ beruhen. Sofern diese jedoch nicht existieren, wird eine Zusammenstellung an PT für Extraktion und Analyse

herangezogen, die das *UE von speziellem Interesse* widerspiegeln. (22)

- UE von speziellem Interesse (gemäß Studienprotokoll):
 - Hautausschlag
 - Stürze
 - Frakturen
 - Krampfanfälle
 - Hypothyreose

Zusätzlich erfolgt die Darstellung der *UE von speziellem Interesse* jeweils für:

- Jegliche UE
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende UE
- UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

Für die Verträglichkeit werden Ergebnisse von insgesamt drei Datenschnitten präsentiert:

- Primäre Analyse: 19.05.2017
- Zweite Interimsanalyse: 01.02.2019
- Dezember Datenschnitt: 01.12.2019

CTCAE=Common Terminology Criteria or Adverse Events, EU=Europäische Union, ICH=International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Agencies, PT=bevorzugtem Begriff, SMQ=Standardisierte MedDRA Abfrage, SOC=Systemorganklasse

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

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPARTAN						
Jegliche UE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch ^a
Schwerwiegende UE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
CTCAE=Common Terminology Criteria or Adverse Events, ITT=Intention To Treat, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Niedriges Verzerrungspotential für die Ergebnisse der primären Analyse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Analyse der Verträglichkeit liegt für alle Datenschnitte die gesamte Safety-Population zugrunde. Es ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfarzten sowie Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sowohl hinsichtlich der Erhebung des Endpunktes als auch bei der Berichterstattung finden sich keine Anzeichen einer ergebnisorientierten Berichterstattung. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach dem Datenschnitt durchgeführt worden. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt.

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass nach der primären Analyse ein Crossover von insgesamt 76 (19 %) der Studienteilnehmer des Kontroll- in den Interventionsarm erfolgte. Für die Analyse der Verträglichkeit werden diese Patienten ab dem Zeitpunkt des Crossovers zensiert, wodurch ab dem Zeitpunkt des Crossovers für die Erhebung der Verträglichkeit keine Patienten mehr unter Risiko stehen was weiterführend zu einem erhöhten Verzerrungspotential für den zweiten und dritten Datenschnitt führt.

Sonstige verzerrende Aspekte können bezüglich der Behandlungsdauer auftreten, welche sich in der Gruppe Apalutamid und ADT länger darstellt als in der Gruppe Placebo und ADT. Für die primäre Analyse liegt diese im Median bei 16,92 Monaten (Apalutamid+ADT) bzw. bei 11,17 Monaten (Placebo+ADT), für die zweite Interimsanalyse im Median bei 31,44 Monaten

(Apalutamid+ADT) bzw. bei 11,48 Monaten (Placebo+ADT) sowie für den Dezember Datenschnitt im Median bei 32,85 Monaten (Apalutamid+ADT) bzw. bei 11,48 Monaten (Placebo+ADT) (siehe Tabelle 4-72). Aus diesem Grund werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß HR verwendet. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

Tabelle 4-72: Mediane Behandlungsdauer in Monaten je Datenschnitt in der Studie SPARTAN

Datenschnitt	Apalutamid+ADT	Placebo+ADT
Primäre Analyse	16,92	11,17
Zweite Interimsanalyse	31,44	11,48
Dezember Datenschnitt	32,85	11,48
ADT=Androgendeprivationstherapie Quelle: (2-4)		

Bei *Jeglichen UE* stellt sich die mediane Zeit bis zum Ereignis deutlich kürzer als die mediane Therapiedauer dar (Apalutamid und ADT 0,56 Monate vs. Placebo und ADT 0,75 Monate). Daher ist bei *Jeglichen UE* kein Einfluss einer informativen Zensierung zu erwarten.

Bei *Schwerwiegenden UE* beträgt, unter Berücksichtigung des Dezember Datenschnitts, die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm 35,1 Monate und im Kontrollarm 35,3 Monate. Sie ist damit länger als die mediane Therapiedauer. Daher kann eine informative Zensierung bei *Schwerwiegenden UE* nicht ausgeschlossen werden.

Das gleiche gilt für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* bei welchen die mediane Zeit bis zum Ereignis, unter Berücksichtigung des Dezember Datenschnitts, im Interventionsarm 21,9 Monate beträgt, während sie für den Kontrollarm bei 24,1 Monate liegt, sodass die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses im Kontrollarm deutlich länger als die mediane Therapiedauer ist und auch hier eine informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* wird die mediane Zeit bis zum Ereignis, unter Berücksichtigung des Dezember Datenschnitts, im Interventionsarm sowie im Kontrollarm nicht erreicht. Eine Verzerrung durch informative Zensierung kann hier ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

Abschließend wird daher das Verzerrungspotential für *Jegliche UE* für die primäre Analyse als niedrig jedoch für den zweiten sowie dritten Datenschnitt als hoch eingestuft. Das Verzerrungspotential für *Schwerwiegende UE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* wird aufgrund der möglichen informativen Zensierung – unabhängig des Datenschnitts – als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-73 zeigt die Ergebnisse der zeitadjustierten Analysen der Hauptkategorien der UE. Die Diskussion der Ergebnisse erfolgt je Kategorie im Zusammenhang mit der Kaplan-Meier-Kurve. In der Auswertung der Daten zur Verträglichkeit wird die Hazard Ratio als maßgeblicher Schätzer von Unsicherheit zwischen den Behandlungsarmen angesehen. Hierbei wird der unterschiedlichen Behandlungsdauer der beiden Behandlungsgruppen Rechnung getragen. Weitere Effektschätzer (OR, RR und RD) werden lediglich ergänzend aufgeführt. Darauffolgend werden die UE nach primärer SOC und den jeweiligen PT aufgeschlüsselt dargestellt.

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Hauptkategorien zur Verträglichkeit aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
Jegliche UE									
SPARTAN	775/803 (96,5)	0,56 [0,46; 0,72]	371/398 (93,2)	0,76 [0,53; 0,92]	2,03 [1,17; 3,51] 0,0174	1,03 [1,00; 1,07] 0,0208	3,30 [0,50; 6,10] 0,0196	1,13 [0,99; 1,28] 0,0603	0,0494
Schwerwiegende UE									
SPARTAN	204/803 (25,4)	NA [NA; NA]	93/398 (23,4)	35,25 [25,95; NA]	1,12 [0,84; 1,48] 0,4838	1,09 [0,88; 1,35] 0,4412	2,00 [-3,10; 7,20] 0,4343	0,80 [0,62; 1,03] 0,0813	0,0806
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)									
SPARTAN	366/803 (45,6)	22,44 [17,68; 26,18]	137/398 (34,4)	24,15 [18,53; 30,00]	1,60 [1,24; 2,05] 0,0003	1,32 [1,13; 1,55] 0,0004	11,20 [5,40; 17,00] 0,0002	1,13 [0,92; 1,37] 0,2456	0,2444
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen									
SPARTAN	85/803 (10,6)	NA [NA; NA]	28/398 (7,0)	36,83 [36,83; NA]	1,58 [1,01; 2,47] 0,0531	1,51 [1,00; 2,27] 0,0476	3,60 [0,30; 6,90] 0,0320	1,33 [0,87; 2,04] 0,1932	0,1915

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Zweite Interimsanalyse									
Jegliche UE									
SPARTAN	781/803 (97,3)	0,56 [0,46; 0,72]	373/398 (93,7)	0,76 [0,53; 0,92]	2,39 [1,33; 4,30] 0,0060	1,04 [1,01; 1,07] 0,0092	3,50 [0,90; 6,20] 0,0084	1,14 [1,00; 1,29] 0,0456	0,0363
Schwerwiegende UE									
SPARTAN	276/803 (34,4)	36,83 [31,34; 42,45]	100/398 (25,1)	35,25 [28,19; NA]	1,56 [1,19; 2,05] 0,0013	1,37 [1,13; 1,66] 0,0016	9,20 [3,90; 14,60] 0,0007	0,84 [0,67; 1,07] 0,1565	0,1560
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)									
SPARTAN	431/803 (53,7)	21,85 [18,46; 25,92]	146/398 (36,7)	24,15 [18,43; 29,47]	2,00 [1,56; 2,56] 0,0001	1,46 [1,27; 1,69] 0,0001	17,00 [11,10; 22,90] 0,0001	1,10 [0,91; 1,34] 0,3060	0,3049
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen									
SPARTAN	109/803 (13,6)	NA [NA; NA]	29/398 (7,3)	NA [NA; NA]	2,01 [1,31; 3,09] 0,0012	1,87 [1,26; 2,76] 0,0017	6,30 [2,80; 9,80] 0,0004	1,40 [0,92; 2,13] 0,1127	0,1108

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Dezember Datenschnitt									
Jegliche UE									
SPARTAN	781/803 (97,3)	0,56 [0,43; 0,70]	373/398 (93,7)	0,76 [0,53; 0,92]	2,39 [1,33; 4,30]	1,04 [1,01; 1,07]	3,50 [0,90; 6,20]	1,14 [1,00; 1,29]	/
Schwerwiegende UE									
SPARTAN	295/803 (36,7)	35,06 [31,34; 41,92]	100/398 (25,1)	35,25 [28,19; NA]	1,73 [1,32; 2,27]	1,46 [1,21; 1,77]	11,6 [6,2; 17,0]	0,84 [0,67; 1,07]	/
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)									
SPARTAN	450/803 (56,0)	21,91 [18,46; 25,92]	146/398 (36,7)	24,15 [18,53; 29,47]	2,20 [1,72; 2,81]	1,53 [1,32; 1,76]	19,4 [13,5; 25,2]	1,10 [0,91; 1,34]	/
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen									
SPARTAN	115/803 (14,3)	NA [54,41; NA]	29/398 (7,3)	NA [NA; NA]	2,14 [1,40; 3,28]	1,97 [1,34; 2,91]	7,1 [3,5; 10,6]	1,40 [0,92; 2,12]	/
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Risk Ratio, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (2-4)									

4.3.1.3.1.12.1 Verträglichkeit – Jegliche UE (Any TEAE)

Jegliche UE werden nur ergänzend dargestellt, da bei diesem Endpunkt auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind.

Jegliche UE – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 775 Ereignisse (96,5%) und im Kontrollarm 371 Ereignisse (93,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,03 [1,17; 3,51] p=0,0174), das Relative Risiko (RR=1,03 [1,00; 1,07] p=0,0208) und die Risikodifferenz (RD=3,30% [0,50%; 6,10%] p=0,0196) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,56 Monate im Behandlungsarm und 0,76 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,99; 1,28] p=0,0603). Abbildung 4-118 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier Kurve.

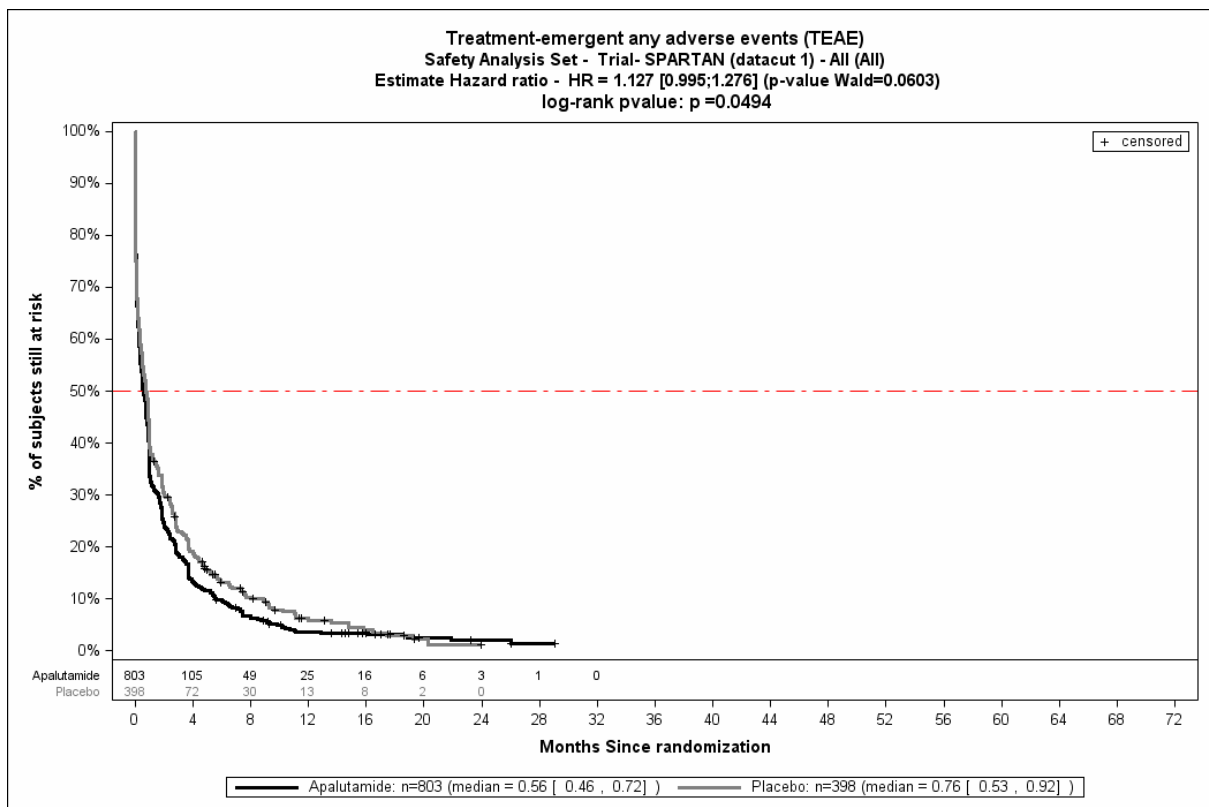


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve der Jeglichen UE aus SPARTAN – primäre Analyse
 Quelle: (2)

Jegliche UE: Detailedarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – primäre Analyse

Tabelle 4-74 umfasst die Detailedarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT für *Jegliche UE* auf Basis der primären Analyse. Im Folgenden wird eine Beschreibung jener SOC und PT vorgenommen, für die in den zeitadjustierten Analysen ein signifikantes Ergebnis vorliegt und die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse zu Jegliche UE auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten pro Studienarm aus SPARTAN – primäre Analyse

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	468/803 (58,3)	7,82 [5,85; 10,15]	232/398 (58,3)	5,68 [2,92; 8,05]	1,00 [0,78; 1,28] 1,0000	1,00 [0,90; 1,11] 0,9983	0,00 [-5,90; 5,90] 0,9983	0,90 [0,76; 1,05] 0,1722	0,1654
Diarrhö	163/803 (20,3)	NA [NA; NA]	60/398 (15,1)	NA [NA; NA]	1,44 [1,04; 1,99] 0,0328	1,35 [1,03; 1,77] 0,0311	5,20 [0,70; 9,70] 0,0222	1,24 [0,92; 1,67] 0,1545	0,1531
Übelkeit	145/803 (18,1)	NA [NA; NA]	63/398 (15,8)	NA [NA; NA]	1,17 [0,85; 1,62] 0,3762	1,14 [0,87; 1,50] 0,3359	2,20 [-2,20; 6,70] 0,3246	1,10 [0,82; 1,49] 0,5076	0,5048
Obstipation	87/803 (10,8)	NA [NA; NA]	52/398 (13,1)	NA [NA; NA]	0,81 [0,56; 1,17] 0,3052	0,83 [0,60; 1,15] 0,2602	-2,20 [-6,10; 1,70] 0,2743	0,66 [0,46; 0,93] 0,0183	0,0175
Abdominalschmerz	65/803 (8,1)	NA [NA; NA]	34/398 (8,5)	NA [NA; NA]	0,94 [0,61; 1,46] 0,8726	0,95 [0,64; 1,41] 0,7935	-0,40 [-3,80; 2,90] 0,7952	0,87 [0,57; 1,32] 0,5034	0,5024
Dyspepsie	58/803 (7,2)	NA [NA; NA]	22/398 (5,5)	NA [NA; NA]	1,33 [0,80; 2,20] 0,3260	1,31 [0,81; 2,10] 0,2732	1,70 [-1,20; 4,60] 0,2496	1,23 [0,75; 2,02] 0,4044	0,4029
Schmerzen Oberbauch	44/803 (5,5)	NA [NA; NA]	32/398 (8,0)	NA [NA; NA]	0,66 [0,41; 1,07] 0,1192	0,68 [0,44; 1,06] 0,0896	-2,50 [-5,60; 0,60] 0,1081	0,62 [0,39; 0,98] 0,0415	0,0394

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erbrechen	44/803 (5,5)	NA [NA; NA]	24/398 (6,0)	NA [NA; NA]	0,91 [0,54; 1,52] 0,8077	0,91 [0,56; 1,48] 0,7156	-0,50 [-3,30; 2,30] 0,7196	0,81 [0,49; 1,33] 0,3983	0,3972
Abdominale Beschwerden	37/803 (4,6)	NA [NA; NA]	22/398 (5,5)	NA [NA; NA]	0,82 [0,48; 1,42] 0,5708	0,83 [0,50; 1,39] 0,4839	-0,90 [-3,60; 1,70] 0,4961	0,76 [0,45; 1,29] 0,3148	0,3124
Flatulenz	36/803 (4,5)	NA [NA; NA]	14/398 (3,5)	NA [NA; NA]	1,29 [0,69; 2,42] 0,5254	1,28 [0,70; 2,34] 0,4266	1,00 [-1,30; 3,30] 0,4059	1,22 [0,66; 2,27] 0,5276	0,5268
Bauch aufgetrieben	28/803 (3,5)	NA [NA; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	1,56 [0,73; 3,34] 0,3243	1,55 [0,74; 3,25] 0,2504	1,20 [-0,70; 3,20] 0,2124	1,41 [0,66; 2,99] 0,3766	0,3740
Gastroösophageale Refluxerkrankung	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	11/398 (2,8)	NA [NA; NA]	0,86 [0,41; 1,82] 0,8238	0,86 [0,41; 1,79] 0,6899	-0,40 [-2,30; 1,50] 0,6970	0,77 [0,36; 1,61] 0,4844	0,4832
Schmerzen Unterbauch	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,01 [0,67; 13,49] 0,2125	2,98 [0,67; 13,31] 0,1526	1,00 [-0,10; 2,10] 0,0743	2,61 [0,58; 11,70] 0,2097	0,1927
Mundtrockenheit	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,47 [0,47; 4,56] 0,7033	1,46 [0,48; 4,44] 0,5014	0,50 [-0,80; 1,80] 0,4739	1,40 [0,45; 4,34] 0,5630	0,5610
Hämorrhoiden	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,50 [0,72; 42,10] 0,1065	5,45 [0,71; 42,02] 0,1037	1,10 [0,20; 2,10] 0,0200	4,18 [0,53; 32,78] 0,1736	0,1396
Hiatushernie	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,57 [0,71; 43,32] 0,1070	5,51 [0,71; 42,92] 0,1030	1,10 [0,20; 2,10] 0,0194	3,92 [0,50; 30,82] 0,1943	0,1615

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Zahnschmerzen	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,75 [0,61; 12,48] 0,2795	2,75 [0,60; 12,46] 0,1906	0,90 [-0,20; 1,90] 0,1088	2,19 [0,48; 9,99] 0,3112	0,2992
Dysphagie	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,25 [0,39; 4,01] 0,9488	1,25 [0,40; 3,96] 0,7037	0,30 [-1,00; 1,50] 0,6924	1,07 [0,33; 3,45] 0,9052	0,9052
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	401/803 (49,9)	14,75 [11,27; 22,31]	158/398 (39,7)	23,72 [14,75; NA]	1,51 [1,18; 1,92] 0,0011	1,25 [1,09; 1,44] 0,0015	10,10 [4,20; 16,10] 0,0008	1,20 [1,00; 1,44] 0,0538	0,0525
Ermüdung	244/803 (30,4)	NA [NA; NA]	84/398 (21,1)	NA [33,18; NA]	1,62 [1,22; 2,15] 0,0009	1,43 [1,15; 1,78] 0,0012	9,20 [4,00; 14,30] 0,0005	1,41 [1,10; 1,81] 0,0067	0,0062
Asthenie	89/803 (11,1)	NA [NA; NA]	33/398 (8,3)	NA [NA; NA]	1,38 [0,91; 2,10] 0,1544	1,34 [0,91; 1,96] 0,1336	2,80 [-0,70; 6,30] 0,1129	1,17 [0,79; 1,75] 0,4355	0,4348
Ödem peripher	69/803 (8,6)	NA [NA; NA]	29/398 (7,3)	NA [NA; NA]	1,20 [0,76; 1,88] 0,5108	1,18 [0,78; 1,79] 0,4392	1,30 [-1,90; 4,50] 0,4252	0,98 [0,63; 1,51] 0,9194	0,9197
Fieber	36/803 (4,5)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	4,59 [1,63; 12,89] 0,0012	4,49 [1,60; 12,61] 0,0043	3,50 [1,70; 5,20] 0,0001	3,59 [1,27; 10,14] 0,0158	0,0099
Grippeähnliche Erkrankung	26/803 (3,2)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	3,30 [1,15; 9,52] 0,0238	3,23 [1,14; 9,19] 0,0280	2,20 [0,70; 3,80] 0,0052	2,31 [0,80; 6,69] 0,1212	0,1107
Brustkorbschmerz	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	1,40 [0,50; 3,90] 0,7137	1,39 [0,50; 3,84] 0,5261	0,50 [-0,90; 1,90] 0,5008	1,15 [0,41; 3,21] 0,7874	0,7872

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Gangstörung	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,25 [0,73; 14,45] 0,1614	3,23 [0,73; 14,31] 0,1231	1,10 [0,00; 2,20] 0,0502	2,69 [0,60; 11,96] 0,1940	0,1764
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,16 [0,61; 7,61] 0,3357	2,15 [0,61; 7,52] 0,2309	0,90 [-0,40; 2,10] 0,1643	1,83 [0,52; 6,45] 0,3469	0,3396
Schmerz	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,48 [0,47; 4,61] 0,7024	1,47 [0,47; 4,56] 0,5026	0,50 [-0,80; 1,80] 0,4709	1,13 [0,36; 3,53] 0,8351	0,8350
Periphere Schwellung	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,49 [0,48; 4,66] 0,6900	1,48 [0,48; 4,57] 0,4911	0,50 [-0,80; 1,80] 0,4590	1,07 [0,34; 3,36] 0,9100	0,9100
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen									
Gesamte SOC	369/803 (46,0)	18,27 [14,78; 23,66]	159/398 (39,9)	16,69 [13,80; 36,83]	1,28 [1,00; 1,63] 0,0554	1,15 [1,00; 1,33] 0,0528	6,00 [0,10; 11,90] 0,0465	1,02 [0,85; 1,23] 0,8095	0,8085
Arthralgie	126/803 (15,7)	NA [NA; NA]	30/398 (7,5)	NA [NA; NA]	2,26 [1,49; 3,44] 0,0001	2,07 [1,42; 3,03] 0,0002	8,10 [4,50; 11,80] 0,0001	1,80 [1,20; 2,68] 0,0041	0,0036
Rückenschmerzen	101/803 (12,6)	NA [NA; NA]	59/398 (14,8)	NA [NA; NA]	0,83 [0,59; 1,17] 0,3300	0,85 [0,63; 1,15] 0,2857	-2,20 [-6,40; 2,00] 0,2979	0,69 [0,50; 0,95] 0,0236	0,0228
Schmerz in einer Extremität	73/803 (9,1)	NA [NA; NA]	20/398 (5,0)	NA [NA; NA]	1,90 [1,14; 3,17] 0,0143	1,82 [1,13; 2,94] 0,0147	4,10 [1,20; 7,00] 0,0060	1,42 [0,86; 2,34] 0,1693	0,1669
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	38/803 (4,7)	NA [NA; NA]	16/398 (4,0)	NA [NA; NA]	1,19 [0,66; 2,17] 0,6774	1,18 [0,67; 2,10] 0,5656	0,70 [-1,70; 3,20] 0,5537	0,95 [0,52; 1,71] 0,8529	0,8529

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	36/803 (4,5)	NA [NA; NA]	16/398 (4,0)	NA [NA; NA]	1,13 [0,62; 2,05] 0,8252	1,12 [0,63; 2,00] 0,7004	0,50 [-1,90; 2,90] 0,6945	0,89 [0,49; 1,60] 0,6898	0,6896
Muskelspasmen	31/803 (3,9)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	2,26 [0,98; 5,20] 0,0636	2,21 [0,98; 4,98] 0,0556	2,10 [0,30; 4,00] 0,0251	2,06 [0,91; 4,69] 0,0851	0,0785
Myalgie	28/803 (3,5)	NA [NA; NA]	11/398 (2,8)	NA [NA; NA]	1,28 [0,63; 2,60] 0,6215	1,27 [0,64; 2,51] 0,4972	0,70 [-1,30; 2,80] 0,4788	1,04 [0,52; 2,11] 0,9082	0,9075
Muskuläre Schwäche	27/803 (3,4)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	2,28 [0,93; 5,56] 0,0853	2,24 [0,93; 5,40] 0,0719	1,90 [0,10; 3,60] 0,0346	1,95 [0,80; 4,74] 0,1407	0,1335
Osteoarthritis	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	10/398 (2,5)	NA [NA; NA]	0,94 [0,43; 2,03] 1,0000	0,94 [0,44; 2,00] 0,8655	-0,20 [-2,00; 1,70] 0,8667	0,75 [0,35; 1,63] 0,4700	0,4686
Leistenschmerzen	18/803 (2,2)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	1,27 [0,52; 3,07] 0,7718	1,26 [0,53; 3,00] 0,5983	0,50 [-1,20; 2,10] 0,5822	0,91 [0,37; 2,20] 0,8296	0,8296
Nackenschmerzen	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	1,22 [0,50; 2,96] 0,8508	1,21 [0,51; 2,91] 0,6676	0,40 [-1,30; 2,00] 0,6566	0,96 [0,39; 2,33] 0,9249	0,9255
Osteoporose	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,34 [0,67; 8,14] 0,2610	2,33 [0,67; 8,08] 0,1840	1,00 [-0,20; 2,20] 0,1167	1,83 [0,52; 6,44] 0,3458	0,3388
Knochenschmerzen	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,37 [0,43; 4,34] 0,8124	1,37 [0,44; 4,29] 0,5888	0,40 [-0,90; 1,60] 0,5670	1,21 [0,38; 3,81] 0,7473	0,7469

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Flankenschmerz	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	11/398 (2,8)	NA [NA; NA]	0,49 [0,21; 1,15] 0,1519	0,50 [0,22; 1,14] 0,0989	-1,40 [-3,20; 0,40] 0,1320	0,41 [0,18; 0,96] 0,0409	0,0349
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	342/803 (42,6)	22,18 [18,56; 27,50]	146/398 (36,7)	21,52 [17,18; 25,95]	1,28 [1,00; 1,64] 0,0568	1,16 [1,00; 1,35] 0,0540	5,90 [0,10; 11,80] 0,0471	0,96 [0,79; 1,17] 0,6998	0,7017
Nasopharyngitis	78/803 (9,7)	NA [NA; NA]	25/398 (6,3)	NA [NA; NA]	1,60 [1,00; 2,56] 0,0558	1,54 [1,00; 2,38] 0,0500	3,40 [0,30; 6,60] 0,0331	1,28 [0,82; 2,02] 0,2801	0,2788
Harnwegsinfektion	63/803 (7,8)	NA [NA; NA]	38/398 (9,5)	34,96 [NA; NA]	0,81 [0,53; 1,23] 0,3768	0,82 [0,56; 1,21] 0,3197	-1,70 [-5,10; 1,70] 0,3342	0,61 [0,41; 0,92] 0,0190	0,0179
Infektion der oberen Atemwege	44/803 (5,5)	NA [NA; NA]	21/398 (5,3)	NA [NA; NA]	1,04 [0,61; 1,78] 0,9989	1,04 [0,63; 1,73] 0,8808	0,20 [-2,50; 2,90] 0,8799	0,80 [0,47; 1,36] 0,4080	0,4071
Bronchitis	30/803 (3,7)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,89 [0,86; 4,15] 0,1460	1,86 [0,86; 4,01] 0,1161	1,70 [-0,20; 3,60] 0,0766	1,33 [0,60; 2,93] 0,4848	0,4833
Pneumonie	25/803 (3,1)	NA [NA; NA]	10/398 (2,5)	NA [NA; NA]	1,25 [0,59; 2,63] 0,6997	1,24 [0,60; 2,55] 0,5587	0,60 [-1,30; 2,50] 0,5433	0,88 [0,41; 1,86] 0,7301	0,7299
Grippe	24/803 (3,0)	NA [NA; NA]	10/398 (2,5)	NA [NA; NA]	1,19 [0,56; 2,51] 0,8032	1,18 [0,57; 2,45] 0,6507	0,50 [-1,50; 2,40] 0,6409	0,93 [0,44; 1,96] 0,8458	0,8458
Sinusitis	20/803 (2,5)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	2,01 [0,75; 5,41] 0,2265	1,98 [0,75; 5,24] 0,1673	1,20 [-0,30; 2,80] 0,1147	1,52 [0,57; 4,08] 0,4036	0,3998

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Zahninfektion	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,14 [0,71; 6,38] 0,2430	2,11 [0,71; 6,24] 0,1757	1,10 [-0,30; 2,50] 0,1172	1,81 [0,61; 5,41] 0,2872	0,2802
Zellulitis	16/803 (2,0)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,67 [0,78; 9,18] 0,1584	2,66 [0,77; 9,12] 0,1206	1,20 [0,00; 2,50] 0,0592	2,05 [0,59; 7,09] 0,2563	0,2464
Atemwegsinfektion	16/803 (2,0)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	4,01 [0,92; 17,37] 0,0643	3,98 [0,92; 17,22] 0,0647	1,50 [0,30; 2,70] 0,0140	3,33 [0,76; 14,57] 0,1095	0,0895
Infektion der unteren Atemwege	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	0,78 [0,30; 2,02] 0,7721	0,78 [0,30; 2,00] 0,6054	-0,40 [-1,90; 1,10] 0,6190	0,57 [0,22; 1,52] 0,2622	0,2565
Herpes zoster	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	1,63 [0,44; 5,97] 0,6812	1,62 [0,45; 5,86] 0,4640	0,50 [-0,70; 1,60] 0,4219	1,28 [0,35; 4,70] 0,7121	0,7114
Rhinitis	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	0,83 [0,30; 2,29] 0,8991	0,83 [0,30; 2,27] 0,7155	-0,30 [-1,70; 1,20] 0,7233	0,66 [0,24; 1,83] 0,4269	0,4239
Gefäßerkrankungen									
Gesamte SOC	319/803 (39,7)	NA [24,74; NA]	117/398 (29,4)	NA [29,47; NA]	1,58 [1,22; 2,05] 0,0005	1,35 [1,14; 1,61] 0,0007	10,30 [4,70; 16,00] 0,0003	1,28 [1,04; 1,59] 0,0213	0,0202
Hypertonie	199/803 (24,8)	NA [NA; NA]	79/398 (19,8)	NA [NA; NA]	1,33 [0,99; 1,78] 0,0659	1,25 [0,99; 1,57] 0,0607	4,90 [0,00; 9,80] 0,0506	1,11 [0,85; 1,44] 0,4351	0,4327
Hitzewallung	113/803 (14,1)	NA [NA; NA]	34/398 (8,5)	NA [NA; NA]	1,76 [1,17; 2,63] 0,0064	1,65 [1,15; 2,37] 0,0070	5,50 [1,90; 9,20] 0,0029	1,57 [1,07; 2,31] 0,0207	0,0193

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Hypotonie	18/803 (2,2)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,50 [0,59; 3,81] 0,5304	1,49 [0,60; 3,74] 0,3926	0,70 [-0,80; 2,30] 0,3571	1,21 [0,48; 3,09] 0,6861	0,6857
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	316/803 (39,4)	34,00 [32,66; NA]	64/398 (16,1)	NA [NA; NA]	3,35 [2,47; 4,53] 0,0001	2,45 [1,92; 3,12] 0,0001	23,30 [18,30; 28,20] 0,0001	2,55 [1,95; 3,34] 0,0001	0,0001
Ausschlag	87/803 (10,8)	NA [NA; NA]	13/398 (3,3)	NA [NA; NA]	3,59 [1,98; 6,50] 0,0001	3,32 [1,88; 5,88] 0,0001	7,60 [4,80; 10,30] 0,0001	3,09 [1,73; 5,55] 0,0002	0,0001
Pruritus	50/803 (6,2)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	4,32 [1,83; 10,19] 0,0001	4,16 [1,79; 9,63] 0,0009	4,80 [2,70; 6,80] 0,0001	3,78 [1,62; 8,84] 0,0022	0,0010
Ausschlag makulo-papulös	43/803 (5,4)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	11,27 [2,71; 46,80] 0,0001	10,72 [2,60; 44,10] 0,0010	4,90 [3,20; 6,60] 0,0001	10,40 [2,52; 42,93] 0,0012	0,0001
Trockene Haut	37/803 (4,6)	NA [NA; NA]	10/398 (2,5)	NA [NA; NA]	1,88 [0,92; 3,81] 0,1014	1,84 [0,92; 3,66] 0,0840	2,10 [0,00; 4,20] 0,0518	1,57 [0,78; 3,17] 0,2076	0,2033
Alopezie	29/803 (3,6)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	4,95 [1,50; 16,34] 0,0033	4,81 [1,47; 15,71] 0,0093	2,90 [1,30; 4,40] 0,0003	4,58 [1,39; 15,04] 0,0122	0,0059
Hyperhidrose	25/803 (3,1)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	2,12 [0,86; 5,21] 0,1316	2,08 [0,86; 5,01] 0,1039	1,60 [-0,10; 3,30] 0,0607	1,94 [0,80; 4,74] 0,1452	0,1379
Ekzem	20/803 (2,5)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,52 [0,85; 7,41] 0,1182	2,49 [0,85; 7,25] 0,0944	1,50 [0,00; 3,00] 0,0449	1,94 [0,66; 5,72] 0,2297	0,2215

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erythem	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	3,19 [0,94; 10,82] 0,0699	3,14 [0,94; 10,53] 0,0637	1,60 [0,30; 3,00] 0,0192	2,49 [0,73; 8,49] 0,1456	0,1325
Ausschlag generalisiert	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	9,49 [1,28; 70,46] 0,0068	9,37 [1,26; 69,84] 0,0290	2,10 [0,90; 3,30] 0,0004	9,35 [1,25; 69,88] 0,0293	0,0078
Urtikaria	16/803 (2,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	8,12 [1,07; 61,61] 0,0192	8,00 [1,05; 60,68] 0,0443	1,70 [0,70; 2,80] 0,0016	7,30 [0,97; 55,08] 0,0540	0,0239
Keratosis actinica	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,90 [0,91; 52,18] 0,0417	6,84 [0,90; 52,17] 0,0635	1,50 [0,40; 2,50] 0,0050	4,94 [0,64; 37,88] 0,1246	0,0887
Pruritus generalisiert	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	7,01 [0,93; 53,07] 0,0389	6,97 [0,91; 53,56] 0,0619	1,50 [0,50; 2,50] 0,0046	6,43 [0,84; 49,03] 0,0725	0,0390
Ausschlag mit Juckreiz	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,76 [0,61; 12,49] 0,2795	2,74 [0,61; 12,34] 0,1899	0,90 [-0,20; 1,90] 0,1086	2,25 [0,50; 10,25] 0,2928	0,2799
Hautläsion	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	0,91 [0,33; 2,47] 1,0000	0,91 [0,34; 2,44] 0,8496	-0,10 [-1,60; 1,30] 0,8518	0,69 [0,25; 1,90] 0,4789	0,4767
Makulöser Ausschlag	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,02 [0,64; 39,32] 0,1516	4,96 [0,64; 38,51] 0,1256	1,00 [0,10; 1,90] 0,0322	4,76 [0,61; 37,24] 0,1369	0,1005

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	288/803 (35,9)	NA [NA; NA]	90/398 (22,6)	NA [26,28; NA]	1,93 [1,46; 2,54] 0,0001	1,59 [1,29; 1,95] 0,0001	13,30 [8,00; 18,50] 0,0001	1,53 [1,20; 1,94] 0,0005	0,0004
Kopfschmerz	76/803 (9,5)	NA [NA; NA]	25/398 (6,3)	NA [NA; NA]	1,56 [0,98; 2,50] 0,0723	1,51 [0,98; 2,33] 0,0639	3,20 [0,10; 6,30] 0,0449	1,38 [0,88; 2,17] 0,1670	0,1649
Schwindelgefühl	75/803 (9,3)	NA [NA; NA]	25/398 (6,3)	NA [NA; NA]	1,54 [0,96; 2,46] 0,0875	1,49 [0,96; 2,30] 0,0757	3,00 [-0,10; 6,20] 0,0551	1,32 [0,84; 2,09] 0,2271	0,2253
Geschmacksstörung	57/803 (7,1)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	4,96 [2,12; 11,59] 0,0001	4,70 [2,04; 10,82] 0,0003	5,60 [3,40; 7,70] 0,0001	4,65 [2,00; 10,79] 0,0003	<0,0001
Parästhesie	22/803 (2,7)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	3,72 [1,10; 12,52] 0,0297	3,63 [1,09; 12,03] 0,0350	2,00 [0,60; 3,40] 0,0059	2,99 [0,89; 10,03] 0,0757	0,0621
Synkope	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,14 [0,71; 6,42] 0,2421	2,12 [0,72; 6,24] 0,1745	1,10 [-0,30; 2,50] 0,1160	1,56 [0,52; 4,67] 0,4294	0,4258
Lethargie	16/803 (2,0)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	1,61 [0,59; 4,42] 0,4936	1,60 [0,59; 4,33] 0,3564	0,80 [-0,70; 2,20] 0,3144	1,51 [0,55; 4,12] 0,4243	0,4208
Amnesie	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,84 [0,60; 5,59] 0,4062	1,82 [0,60; 5,51] 0,2864	0,80 [-0,50; 2,20] 0,2298	1,59 [0,53; 4,81] 0,4119	0,4078
Hypästhesie	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,19 [0,62; 7,81] 0,3324	2,16 [0,62; 7,50] 0,2261	0,90 [-0,30; 2,10] 0,1591	1,65 [0,47; 5,83] 0,4397	0,4351

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,06 [0,40; 2,81] 1,0000	1,06 [0,41; 2,75] 0,9000	0,10 [-1,40; 1,60] 0,8995	0,82 [0,31; 2,20] 0,7006	0,7002
Somnolenz	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,05 [0,79; 46,60] 0,0765	5,96 [0,78; 45,54] 0,0851	1,20 [0,30; 2,20] 0,0120	6,04 [0,79; 46,41] 0,0842	0,0490
Tremor	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	1,83 [0,51; 6,59] 0,5298	1,82 [0,51; 6,46] 0,3565	0,60 [-0,60; 1,80] 0,3017	1,49 [0,41; 5,39] 0,5482	0,5454
Aufmerksamkeitsstörungen	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,02 [0,64; 39,39] 0,1530	4,94 [0,64; 38,40] 0,1267	1,00 [0,10; 1,90] 0,0326	4,19 [0,53; 33,00] 0,1737	0,1394
Ischialgie	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,25 [0,39; 4,01] 0,9598	1,24 [0,39; 3,94] 0,7128	0,20 [-1,00; 1,50] 0,7018	0,96 [0,30; 3,11] 0,9512	0,9516
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Gesamte SOC	272/803 (33,9)	NA [NA; NA]	82/398 (20,6)	NA [NA; NA]	1,98 [1,49; 2,62] 0,0001	1,65 [1,33; 2,04] 0,0001	13,30 [8,20; 18,50] 0,0001	1,59 [1,24; 2,04] 0,0002	0,0002
Appetit vermindert	99/803 (12,3)	NA [NA; NA]	35/398 (8,8)	NA [NA; NA]	1,46 [0,97; 2,19] 0,0776	1,41 [0,97; 2,03] 0,0687	3,60 [0,00; 7,20] 0,0522	1,30 [0,88; 1,91] 0,1886	0,1871
Hypercholesterinämie	49/803 (6,1)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	4,32 [1,83; 10,19] 0,0002	4,07 [1,76; 9,41] 0,0010	4,60 [2,60; 6,70] 0,0001	3,45 [1,47; 8,07] 0,0044	0,0024
Hyperglykämie	46/803 (5,7)	NA [NA; NA]	15/398 (3,8)	NA [NA; NA]	1,55 [0,85; 2,80] 0,1866	1,52 [0,86; 2,69] 0,1525	2,00 [-0,50; 4,40] 0,1215	1,30 [0,72; 2,34] 0,3792	0,3776

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Hyperkaliämie	34/803 (4,2)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	2,48 [1,09; 5,67] 0,0328	2,41 [1,08; 5,40] 0,0322	2,50 [0,60; 4,40] 0,0104	2,11 [0,93; 4,78] 0,0737	0,0672
Hypertriglyzeridämie	28/803 (3,5)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	4,77 [1,44; 15,79] 0,0046	4,62 [1,42; 15,07] 0,0111	2,70 [1,20; 4,30] 0,0004	3,81 [1,16; 12,57] 0,0281	0,0182
Hyperlipidämie	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,51 [0,80; 15,47] 0,1185	3,48 [0,80; 15,28] 0,0979	1,20 [0,10; 2,40] 0,0327	3,33 [0,76; 14,68] 0,1116	0,0913
Diabetes mellitus	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,50 [0,55; 11,48] 0,3648	2,49 [0,55; 11,41] 0,2390	0,70 [-0,30; 1,80] 0,1581	2,06 [0,45; 9,55] 0,3554	0,3452
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Gesamte SOC	245/803 (30,5)	NA [31,28; NA]	142/398 (35,7)	25,79 [17,38; NA]	0,79 [0,61; 1,02] 0,0793	0,85 [0,72; 1,01] 0,0648	-5,20 [-10,90; 0,40] 0,0709	0,66 [0,53; 0,81] 0,0001	0,0001
Hämaturie	65/803 (8,1)	NA [NA; NA]	40/398 (10,1)	NA [NA; NA]	0,78 [0,52; 1,18] 0,2916	0,80 [0,55; 1,17] 0,2443	-2,00 [-5,50; 1,50] 0,2599	0,60 [0,40; 0,89] 0,0118	0,0110
Pollakisurie	46/803 (5,7)	NA [NA; NA]	34/398 (8,5)	NA [NA; NA]	0,65 [0,41; 1,03] 0,0873	0,67 [0,43; 1,02] 0,0649	-2,80 [-6,00; 0,30] 0,0809	0,51 [0,33; 0,81] 0,0039	0,0033
Dysurie	42/803 (5,2)	NA [NA; NA]	22/398 (5,5)	NA [NA; NA]	0,94 [0,55; 1,60] 0,9183	0,94 [0,57; 1,56] 0,8215	-0,30 [-3,00; 2,40] 0,8231	0,77 [0,46; 1,30] 0,3341	0,3329
Harninkontinenz	42/803 (5,2)	NA [NA; NA]	15/398 (3,8)	NA [NA; NA]	1,41 [0,77; 2,58] 0,3318	1,39 [0,78; 2,47] 0,2675	1,50 [-1,00; 3,90] 0,2387	1,05 [0,58; 1,91] 0,8615	0,8615

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Nykturie	39/803 (4,9)	NA [NA; NA]	29/398 (7,3)	NA [NA; NA]	0,65 [0,40; 1,07] 0,1182	0,67 [0,42; 1,06] 0,0893	-2,40 [-5,40; 0,50] 0,1086	0,56 [0,35; 0,91] 0,0196	0,0180
Harnretention	35/803 (4,4)	NA [NA; NA]	32/398 (8,0)	35,22 [NA; NA]	0,52 [0,32; 0,85] 0,0141	0,54 [0,34; 0,86] 0,0092	-3,70 [-6,70; -0,70] 0,0160	0,41 [0,25; 0,67] 0,0003	0,0002
Hydronephrose	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	20/398 (5,0)	NA [NA; NA]	0,36 [0,18; 0,71] 0,0051	0,37 [0,19; 0,72] 0,0032	-3,20 [-5,50; -0,80] 0,0082	0,29 [0,15; 0,58] 0,0004	0,0002
Harndrang	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	10/398 (2,5)	NA [NA; NA]	0,63 [0,28; 1,46] 0,3876	0,64 [0,28; 1,45] 0,2835	-0,90 [-2,70; 0,90] 0,3136	0,51 [0,22; 1,19] 0,1192	0,1129
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	230/803 (28,6)	NA [NA; NA]	70/398 (17,6)	NA [NA; NA]	1,88 [1,39; 2,54] 0,0001	1,63 [1,28; 2,07] 0,0001	11,00 [6,20; 15,90] 0,0001	1,32 [1,01; 1,73] 0,0415	0,0407
Sturz	125/803 (15,6)	NA [NA; NA]	36/398 (9,0)	NA [NA; NA]	1,86 [1,26; 2,75] 0,0018	1,73 [1,22; 2,46] 0,0023	6,60 [2,80; 10,30] 0,0007	1,38 [0,95; 2,00] 0,0936	0,0920
Rippenfraktur	29/803 (3,6)	NA [NA; NA]	14/398 (3,5)	NA [NA; NA]	1,02 [0,53; 1,96] 1,0000	1,02 [0,55; 1,90] 0,9545	0,10 [-2,20; 2,30] 0,9545	0,72 [0,38; 1,38] 0,3276	0,3258
Kontusion	24/803 (3,0)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	2,39 [0,91; 6,30] 0,0946	2,37 [0,91; 6,21] 0,0791	1,70 [0,10; 3,30] 0,0369	1,86 [0,71; 4,91] 0,2082	0,2011
Thoraxverletzung	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,94 [0,65; 13,26] 0,2268	2,93 [0,65; 13,15] 0,1603	1,00 [-0,10; 2,10] 0,0805	1,94 [0,43; 8,73] 0,3885	0,3800

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Risswunde	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,38 [0,44; 4,35] 0,8087	1,37 [0,44; 4,29] 0,5857	0,40 [-0,90; 1,60] 0,5637	1,03 [0,32; 3,27] 0,9645	0,9643
Verletzung der Gliedmaßen	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,24 [0,39; 3,98] 0,9660	1,24 [0,39; 3,90] 0,7182	0,20 [-1,00; 1,50] 0,7080	0,93 [0,29; 2,99] 0,9017	0,9017
Muskelzerrung	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20 [0,50; 2,00] 0,0016	NA [NA; NA] NA	0,0383
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	222/803 (27,6)	NA [NA; NA]	79/398 (19,8)	NA [NA; NA]	1,55 [1,16; 2,07] 0,0036	1,40 [1,11; 1,75] 0,0041	7,80 [2,80; 12,80] 0,0021	1,20 [0,93; 1,55] 0,1673	0,1664
Dyspnoe	65/803 (8,1)	NA [NA; NA]	16/398 (4,0)	NA [NA; NA]	2,10 [1,20; 3,69] 0,0091	2,01 [1,18; 3,43] 0,0102	4,10 [1,40; 6,80] 0,0031	1,64 [0,94; 2,84] 0,0790	0,0759
Husten	58/803 (7,2)	NA [NA; NA]	28/398 (7,0)	NA [NA; NA]	1,03 [0,64; 1,65] 1,0000	1,03 [0,67; 1,59] 0,9034	0,20 [-2,90; 3,30] 0,9029	0,84 [0,54; 1,33] 0,4689	0,4683
Epistaxis	23/803 (2,9)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,93 [0,78; 4,76] 0,2082	1,90 [0,78; 4,65] 0,1581	1,40 [-0,30; 3,00] 0,1099	1,64 [0,66; 4,04] 0,2845	0,2798
Schmerzen im Oropharynx	22/803 (2,7)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,85 [0,74; 4,64] 0,2537	1,82 [0,75; 4,42] 0,1879	1,20 [-0,40; 2,90] 0,1395	1,62 [0,66; 4,01] 0,2962	0,2915
Rhinorrhoe	16/803 (2,0)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,03 [0,67; 6,14] 0,2970	2,00 [0,68; 5,93] 0,2107	1,00 [-0,40; 2,40] 0,1521	1,68 [0,56; 5,04] 0,3546	0,3493

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	0,91 [0,33; 2,48] 1,0000	0,91 [0,34; 2,44] 0,8523	-0,10 [-1,60; 1,30] 0,8545	0,61 [0,22; 1,68] 0,3375	0,3333
Untersuchungen									
Gesamte SOC	221/803 (27,5)	40,51 [40,51; NA]	62/398 (15,6)	NA [NA; NA]	2,06 [1,50; 2,81] 0,0001	1,76 [1,36; 2,27] 0,0001	11,90 [7,20; 16,60] 0,0001	1,63 [1,23; 2,17] 0,0007	0,0006
Gewicht erniedrigt	129/803 (16,1)	NA [NA; NA]	25/398 (6,3)	NA [NA; NA]	2,85 [1,82; 4,47] 0,0001	2,55 [1,69; 3,85] 0,0001	9,70 [6,20; 13,20] 0,0001	2,27 [1,48; 3,50] 0,0002	0,0001
Gewicht erhöht	25/803 (3,1)	NA [NA; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	1,39 [0,64; 3,01] 0,5209	1,38 [0,65; 2,92] 0,4040	0,90 [-1,00; 2,70] 0,3763	1,15 [0,53; 2,47] 0,7268	0,7266
Thyreotropin im Blut erhöht	20/803 (2,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	4,98 [1,16; 21,32] 0,0196	4,92 [1,15; 20,96] 0,0313	2,00 [0,70; 3,30] 0,0026	4,57 [1,06; 19,59] 0,0410	0,0248
Aspartataminotransferase erhöht	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,21 [0,47; 3,15] 0,8978	1,21 [0,47; 3,11] 0,6973	0,30 [-1,20; 1,80] 0,6864	0,97 [0,37; 2,53] 0,9526	0,9529
Alaninaminotransferase erhöht	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	0,96 [0,38; 2,41] 1,0000	0,96 [0,39; 2,39] 0,9346	-0,10 [-1,60; 1,50] 0,9347	0,81 [0,32; 2,01] 0,6449	0,6443
Kreatinin im Blut erhöht	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	10/398 (2,5)	NA [NA; NA]	0,49 [0,20; 1,19] 0,1758	0,50 [0,21; 1,19] 0,1155	-1,30 [-3,00; 0,50] 0,1507	0,40 [0,16; 0,98] 0,0441	0,0374
Psychiatrische Erkrankungen									

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Gesamte SOC	145/803 (18,1)	NA [NA; NA]	53/398 (13,3)	NA [NA; NA]	1,43 [1,01; 2,01] 0,0467	1,35 [1,01; 1,80] 0,0433	4,70 [0,40; 8,90] 0,0323	1,19 [0,86; 1,63] 0,2932	0,2922
Schlaflosigkeit	54/803 (6,7)	NA [NA; NA]	21/398 (5,3)	NA [NA; NA]	1,29 [0,77; 2,17] 0,4008	1,27 [0,78; 2,08] 0,3342	1,40 [-1,40; 4,20] 0,3125	1,07 [0,65; 1,79] 0,7836	0,7834
Angst	31/803 (3,9)	NA [NA; NA]	11/398 (2,8)	NA [NA; NA]	1,41 [0,70; 2,83] 0,4270	1,40 [0,71; 2,75] 0,3364	1,10 [-1,00; 3,20] 0,3066	1,24 [0,62; 2,47] 0,5429	0,5421
Depression	29/803 (3,6)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,83 [0,83; 4,04] 0,1754	1,80 [0,83; 3,90] 0,1372	1,60 [-0,30; 3,50] 0,0960	1,61 [0,73; 3,53] 0,2352	0,2308
Depressive Verstimmung	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	0,99 [0,34; 2,93] 1,0000	0,99 [0,34; 2,89] 0,9915	0,00 [-1,30; 1,30] 0,9915	0,81 [0,28; 2,39] 0,7039	0,7034
Herzerkrankungen									
Gesamte SOC	98/803 (12,2)	NA [NA; NA]	33/398 (8,3)	NA [NA; NA]	1,54 [1,02; 2,34] 0,0466	1,48 [1,01; 2,15] 0,0424	3,90 [0,40; 7,50] 0,0286	1,15 [0,77; 1,71] 0,4923	0,4919
Vorhofflimmern	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	1,50 [0,64; 3,57] 0,4713	1,49 [0,64; 3,49] 0,3547	0,90 [-0,80; 2,60] 0,3187	1,12 [0,47; 2,66] 0,7929	0,7927
Palpitationen	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,70 [0,80; 2,70] 0,0002	NA [NA; NA] NA	0,0157
Angina pectoris	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,26 [0,73; 14,52] 0,1599	3,23 [0,73; 14,20] 0,1215	1,10 [0,00; 2,20] 0,0495	2,69 [0,60; 11,98] 0,1958	0,1783

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Gesamte SOC	86/803 (10,7)	NA [NA; NA]	33/398 (8,3)	NA [NA; NA]	1,32 [0,87; 2,02] 0,2296	1,29 [0,88; 1,88] 0,1961	2,40 [-1,10; 5,80] 0,1757	1,04 [0,69; 1,56] 0,8443	0,8429
Anämie	52/803 (6,5)	NA [NA; NA]	16/398 (4,0)	NA [NA; NA]	1,66 [0,93; 2,94] 0,1043	1,61 [0,93; 2,79] 0,0876	2,50 [-0,10; 5,00] 0,0610	1,33 [0,75; 2,33] 0,3276	0,3258
Neutropenie	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,49 [0,48; 4,64] 0,6858	1,49 [0,48; 4,59] 0,4884	0,50 [-0,80; 1,80] 0,4564	1,15 [0,36; 3,63] 0,8128	0,8127
Lymphopenie	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,50 [0,54; 11,51] 0,3691	2,47 [0,55; 11,15] 0,2402	0,70 [-0,30; 1,80] 0,1599	1,80 [0,39; 8,37] 0,4520	0,4457
Augenerkrankungen									
Gesamte SOC	74/803 (9,2)	NA [39,92; NA]	29/398 (7,3)	NA [NA; NA]	1,30 [0,83; 2,03] 0,2995	1,27 [0,84; 1,92] 0,2547	2,00 [-1,30; 5,20] 0,2341	1,08 [0,70; 1,66] 0,7308	0,7307
Katarakt	16/803 (2,0)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	1,14 [0,47; 2,79] 0,9658	1,14 [0,47; 2,75] 0,7713	0,20 [-1,40; 1,90] 0,7664	0,87 [0,35; 2,14] 0,7639	0,7637
Sehen verschwommen	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,62 [0,53; 5,00] 0,5716	1,61 [0,53; 4,91] 0,4020	0,60 [-0,70; 1,90] 0,3593	1,46 [0,47; 4,51] 0,5072	0,5045

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)									
Gesamte SOC	74/803 (9,2)	NA [41,92; NA]	24/398 (6,0)	NA [NA; NA]	1,58 [0,98; 2,56] 0,0691	1,53 [0,98; 2,39] 0,0608	3,20 [0,10; 6,30] 0,0418	1,14 [0,71; 1,81] 0,5941	0,5938
Basalzellkarzinom	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,16 [0,44; 3,04] 0,9670	1,16 [0,45; 3,00] 0,7588	0,20 [-1,30; 1,70] 0,7528	0,85 [0,32; 2,25] 0,7511	0,7509
Seborrhoische Keratose	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,51 [0,55; 11,52] 0,3629	2,49 [0,55; 11,35] 0,2374	0,70 [-0,30; 1,80] 0,1568	1,97 [0,43; 9,08] 0,3859	0,3771
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									
Gesamte SOC	68/803 (8,5)	NA [NA; NA]	33/398 (8,3)	NA [NA; NA]	1,03 [0,67; 1,59] 0,9962	1,03 [0,69; 1,53] 0,9000	0,20 [-3,10; 3,50] 0,8995	0,85 [0,56; 1,30] 0,4603	0,4597
Gynäkomastie	28/803 (3,5)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,79 [0,80; 3,99] 0,2074	1,74 [0,81; 3,76] 0,1587	1,50 [-0,40; 3,30] 0,1166	1,47 [0,67; 3,23] 0,3425	0,3393
Endokrine Erkrankungen									
Gesamte SOC	55/803 (6,8)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	3,65 [1,71; 7,78] 0,0002	3,42 [1,65; 7,08] 0,0009	4,90 [2,60; 7,10] 0,0001	2,90 [1,38; 6,11] 0,0050	0,0033
Hypothyreose	49/803 (6,1)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	5,21 [2,05; 13,24] 0,0001	4,87 [1,96; 12,09] 0,0006	4,90 [2,90; 6,80] 0,0001	4,09 [1,63; 10,30] 0,0028	0,0012

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths									
Gesamte SOC	46/803 (5,7)	NA [NA; NA]	11/398 (2,8)	NA [NA; NA]	2,14 [1,10; 4,17] 0,0267	2,08 [1,09; 3,97] 0,0264	3,00 [0,70; 5,30] 0,0103	1,74 [0,90; 3,36] 0,1018	0,0976
Vertigo	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	1,91 [0,71; 5,13] 0,2785	1,89 [0,71; 5,01] 0,2030	1,10 [-0,40; 2,60] 0,1508	1,52 [0,56; 4,10] 0,4068	0,4031
Leber- und Gallenerkrankungen									
Gesamte SOC	29/803 (3,6)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	2,06 [0,90; 4,73] 0,1057	2,03 [0,90; 4,57] 0,0865	1,80 [0,00; 3,70] 0,0498	1,65 [0,72; 3,80] 0,2366	0,2318
Cholelithiasis	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,02 [0,57; 7,17] 0,4153	2,00 [0,57; 7,04] 0,2806	0,80 [-0,40; 1,90] 0,2178	1,64 [0,46; 5,84] 0,4459	0,4414
Erkrankungen des Immunsystems									
Gesamte SOC	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	0,94 [0,42; 2,13] 1,0000	0,94 [0,42; 2,10] 0,8831	-0,10 [-1,90; 1,60] 0,8842	0,72 [0,32; 1,63] 0,4318	0,4300
Jahreszeitbedingte Allergie	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	1,67 [0,45; 6,15] 0,6448	1,67 [0,46; 6,03] 0,4373	0,50 [-0,60; 1,60] 0,3929	1,28 [0,35; 4,69] 0,7125	0,7118

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Safety-Population</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>Quelle: (2)</p>									

Zur primären Analyse zeigen sich innerhalb der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Obstipation* (HR=0,66 [0,46; 0,93] p=0,0183) sowie *Schmerzen Oberbauch* (HR=0,62 [0,39; 0,98] p=0,0415).

Innerhalb der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* ergeben sich zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen signifikante Unterschiede hinsichtlich folgender PT: *Ermüdung* (HR=1,41 [1,10; 1,81] p=0,0067) sowie *Fieber* (HR=3,59 [1,27; 10,14] p=0,0158).

Innerhalb der *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* ergeben sich zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen signifikante Unterschiede hinsichtlich folgender PT: *Arthralgie* (HR=1,80 [1,20; 2,68] p=0,0041), *Rückenschmerzen* (HR=0,69 [0,50; 0,95] p=0,0236) und *Flankenschmerz* (HR=0,41 [0,18; 0,96] p=0,0409).

In der *SOC Gefäßerkrankungen* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=1,28 [1,04; 1,59] p=0,0213). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Hitzewallung* (HR=1,57 [1,07; 2,31] p=0,0207).

In der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=2,55 [1,95; 3,34] p=0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Ausschlag* (HR=3,09 [1,73; 5,55] p=0,0002), *Pruritus* (HR=3,78 [1,62; 8,84] p=0,0022), *Ausschlag makulo-papulös* (HR=10,40 [2,52; 42,93] p=0,0012), *Alopezie* (HR=4,58 [1,39; 15,04] p=0,0122), *Ausschlag generalisiert* (HR=9,35 [1,25; 69,88] p=0,0293).

In der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=1,53 [1,20; 1,94] p=0,0005). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Geschmacksstörung* (HR=4,65 [2,00; 10,79] p=0,0003).

In der *SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=1,59 [1,24; 2,04] p=0,0002). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Hypercholesterinämie* (HR=3,45 [1,47; 8,07] p=0,0044) und *Hypertriglyceridämie* (HR=3,81 [1,16; 12,57] p=0,0281).

In der *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=0,66 [0,53; 0,81] p=0,0001). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung

der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Harnretention* (HR=0,41 [0,25; 0,67] p=0,0003), *Hydronephrose* (HR=0,29 [0,15; 0,58] p=0,0004), *Hämaturie* (HR=0,60 [0,40; 0,89] p=0,0118), *Pollakisurie* (HR=0,51 [0,33; 0,81] p=0,0039) und *Nykturie* (HR=0,56 [0,35; 0,91] p=0,0196).

In der *SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=1,32 [1,01; 1,73] p=0,0415).

In der *SOC Untersuchungen* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=1,63 [1,23; 2,17] p=0,0007). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Gewicht erniedrigt* (HR=2,27 [1,48; 3,50] p=0,0002), *Thyreotropin im Blut erhöht* (HR=4,57 [1,06; 19,59] p=0,0410) und *Kreatinin im Blut erhöht* (HR=0,40 [0,16; 0,98] p=0,0441).

In der *SOC Endokrine Erkrankungen* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=2,90 [1,38; 6,11] p=0,0050). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Hypothyreose* (HR= 4,09 [1,63; 10,30] p=0,0028).

Innerhalb der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Harnwegsinfektion* (HR=0,61 [0,41; 0,92] p=0,0190).

Für die primäre Analyse zeigen die Abbildung 4-119 bis Abbildung 4-152 die zu den zeitadjustierten Analysen der SOC und PT korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven.

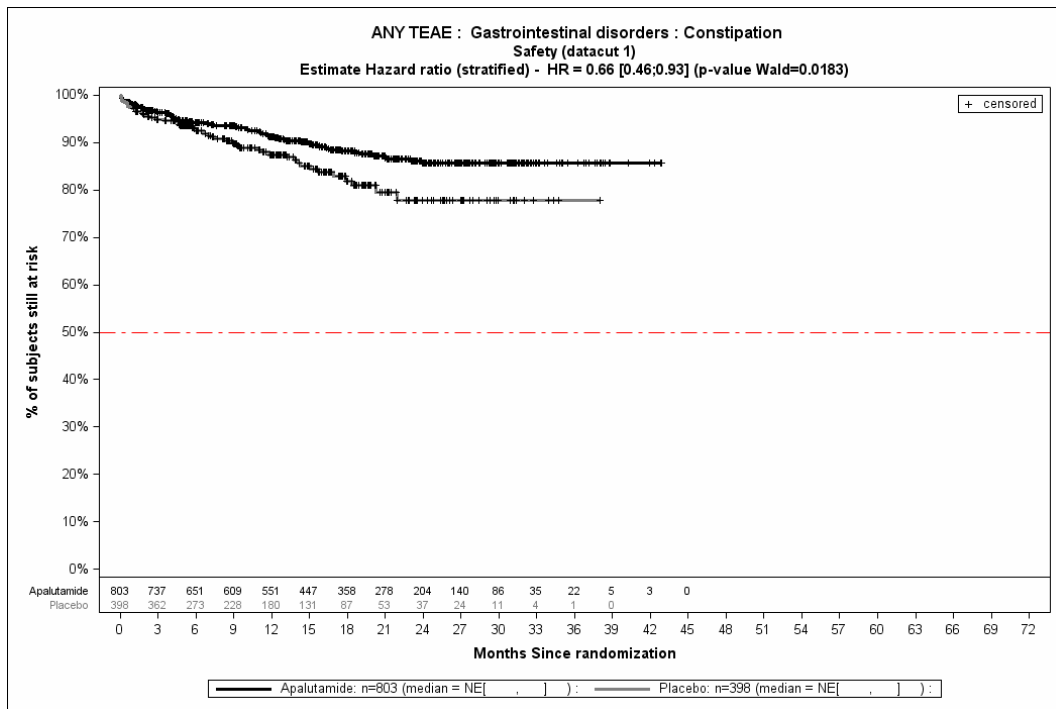


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Obstipation aus SPARTAN – primäre Analyse

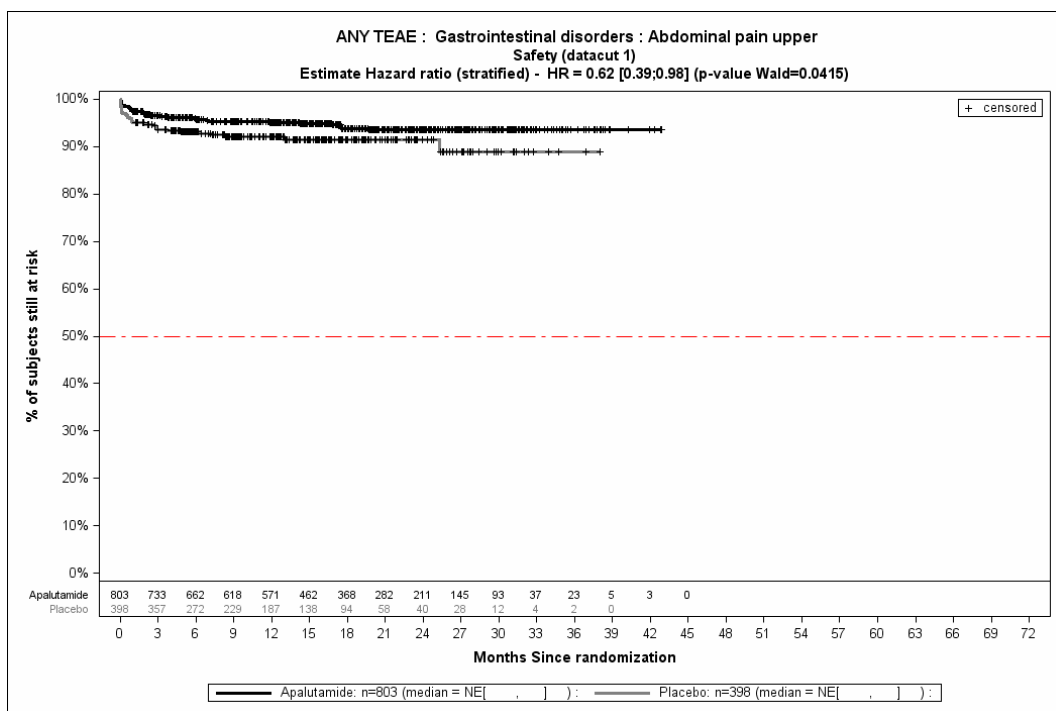


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Schmerzen Oberbauch aus SPARTAN – primäre Analyse

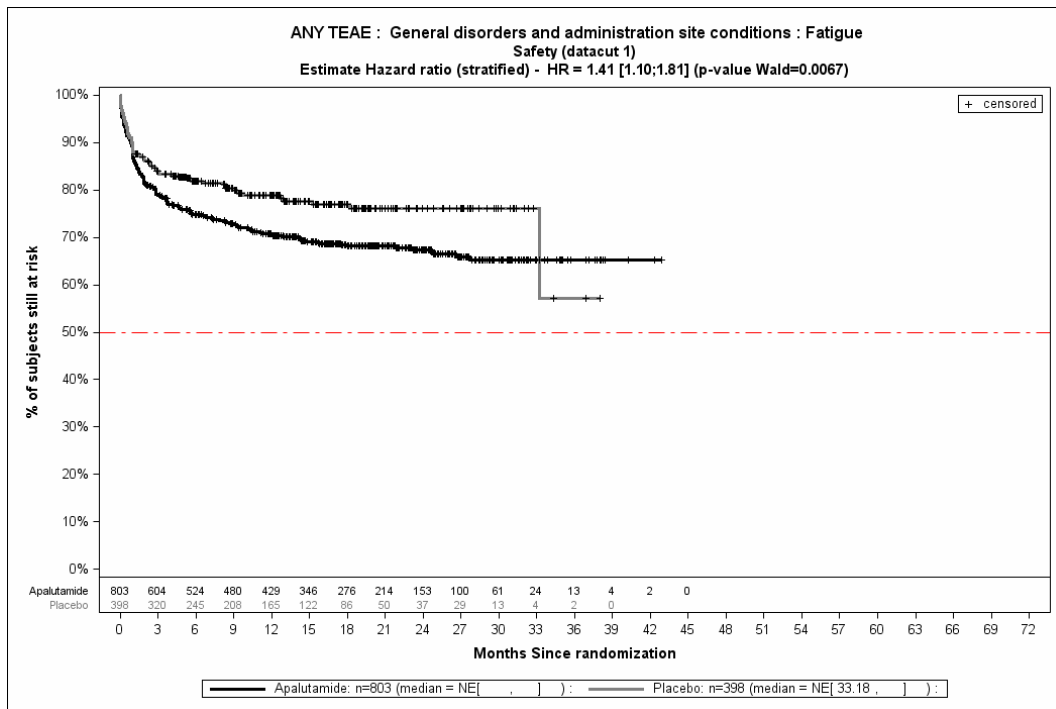


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ermüdung aus SPARTAN – primäre Analyse

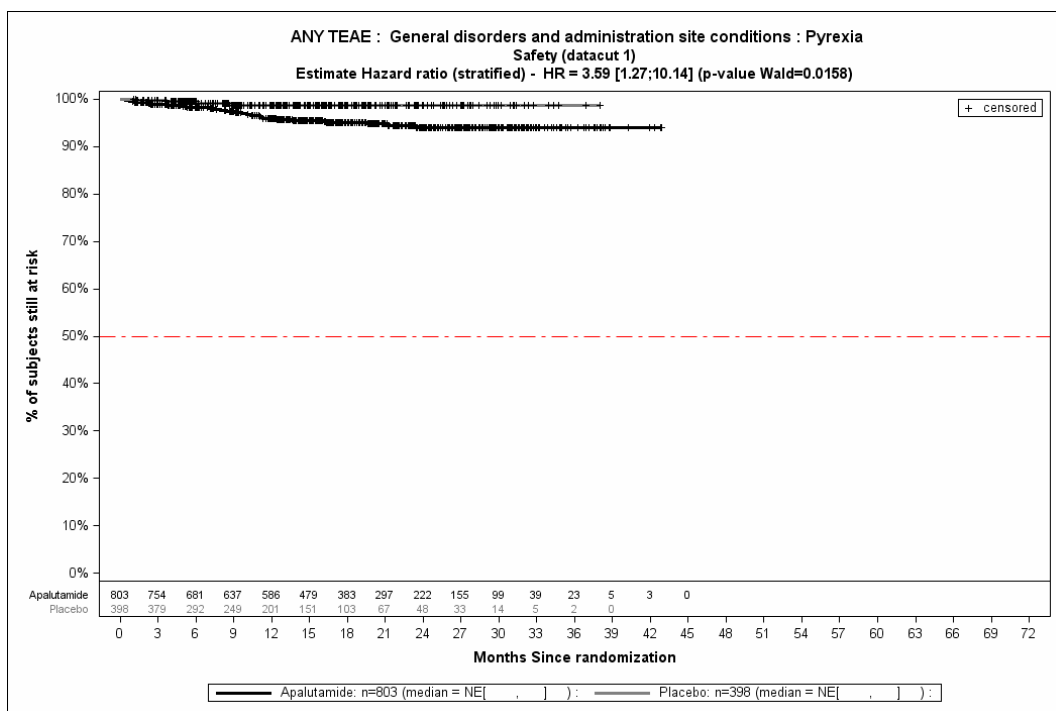


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Fieber aus SPARTAN – primäre Analyse

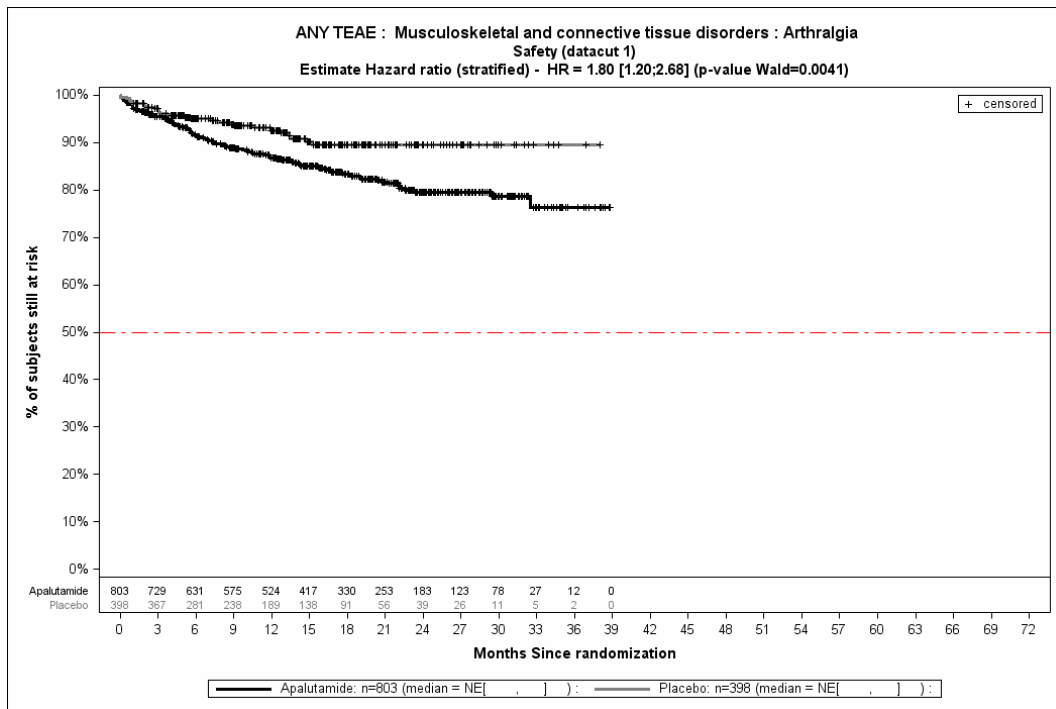


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Arthralgie aus SPARTAN – primäre Analyse

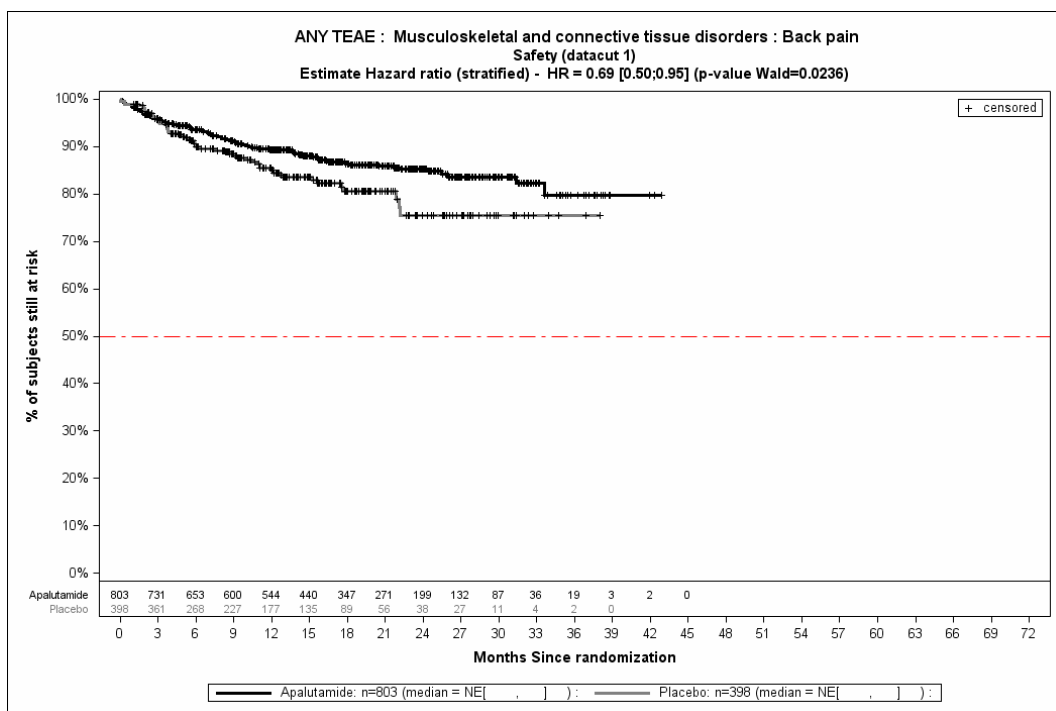


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Rückenschmerzen aus SPARTAN – primäre Analyse

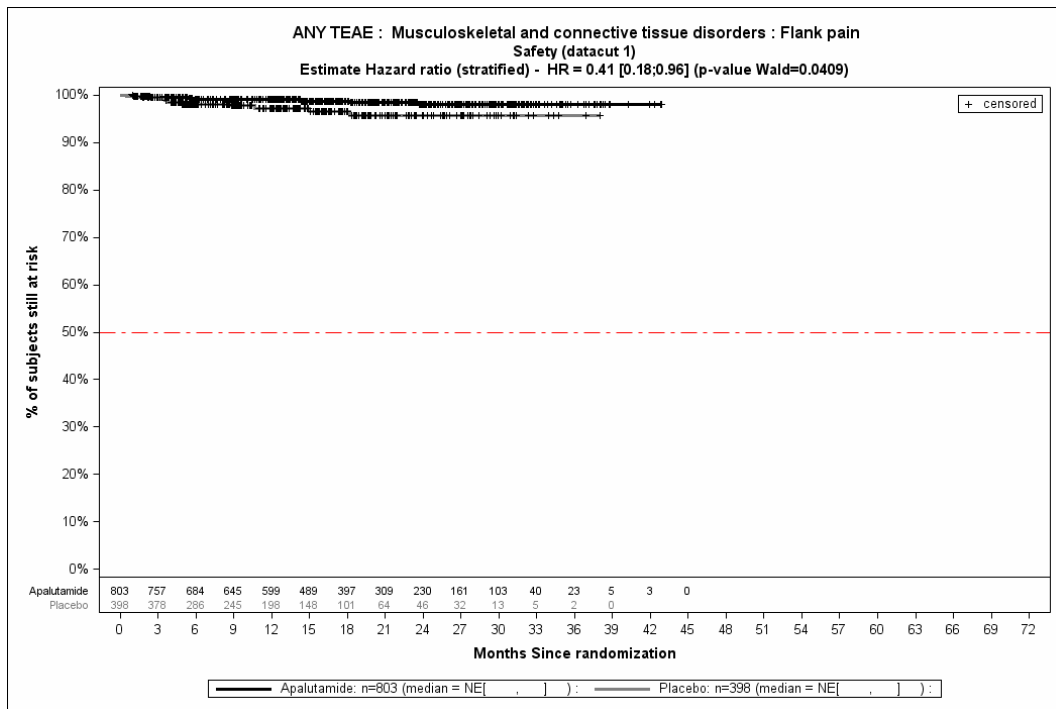


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Flankenschmerz aus SPARTAN – primäre Analyse

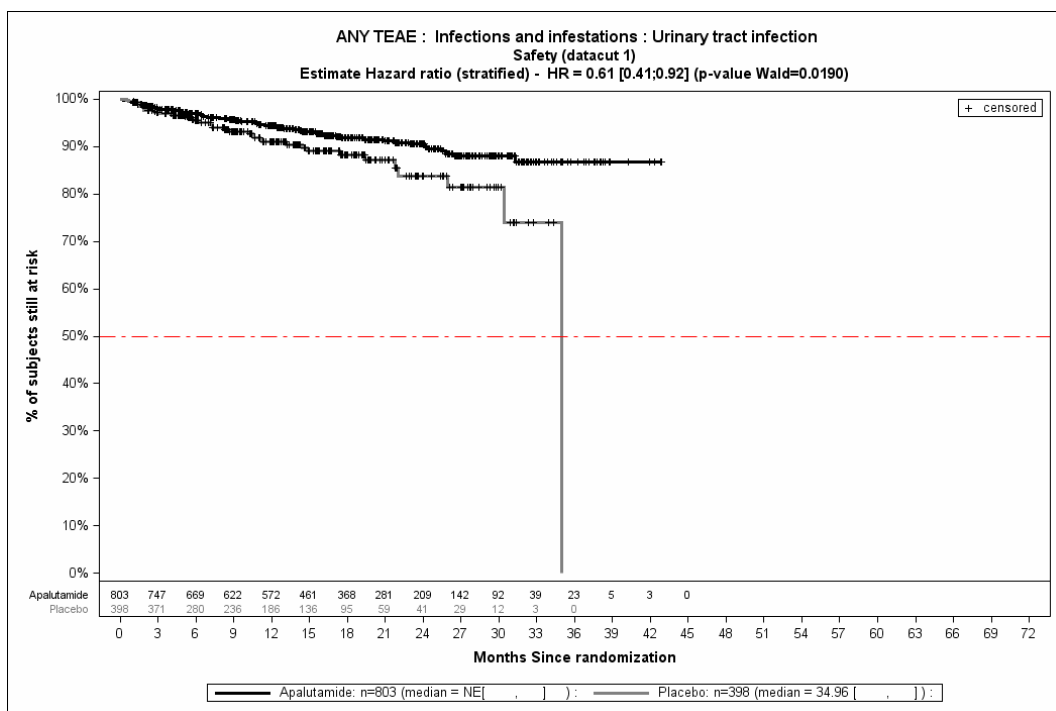


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Harnwegsinfektion aus SPARTAN – primäre Analyse

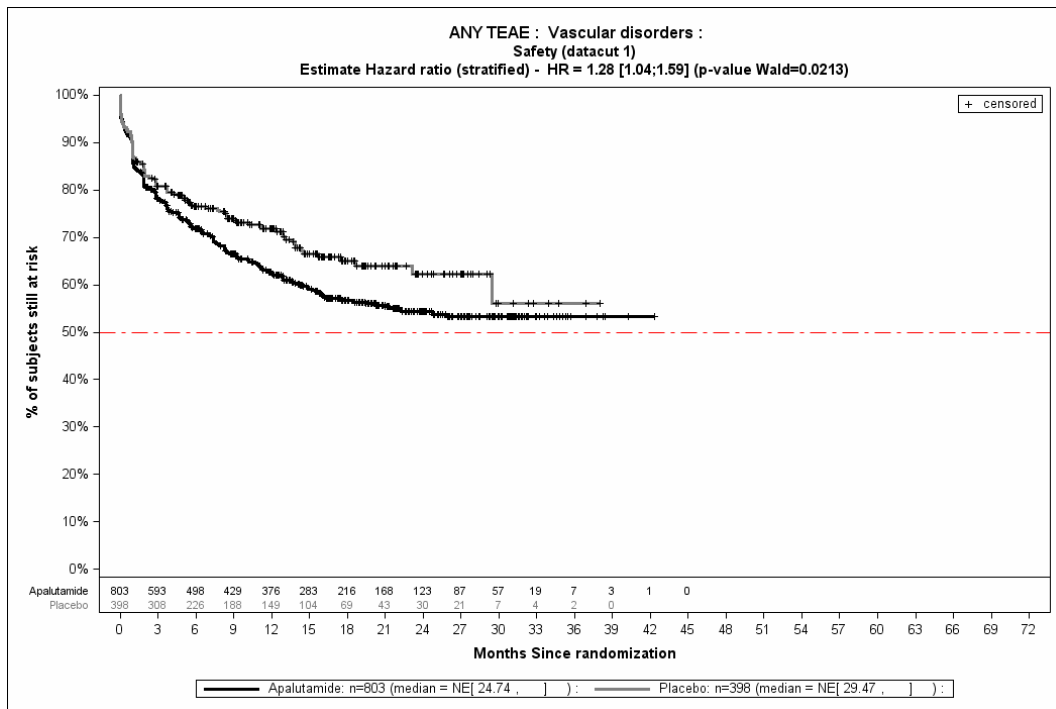


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Gefäßerkrankungen aus SPARTAN – primäre Analyse

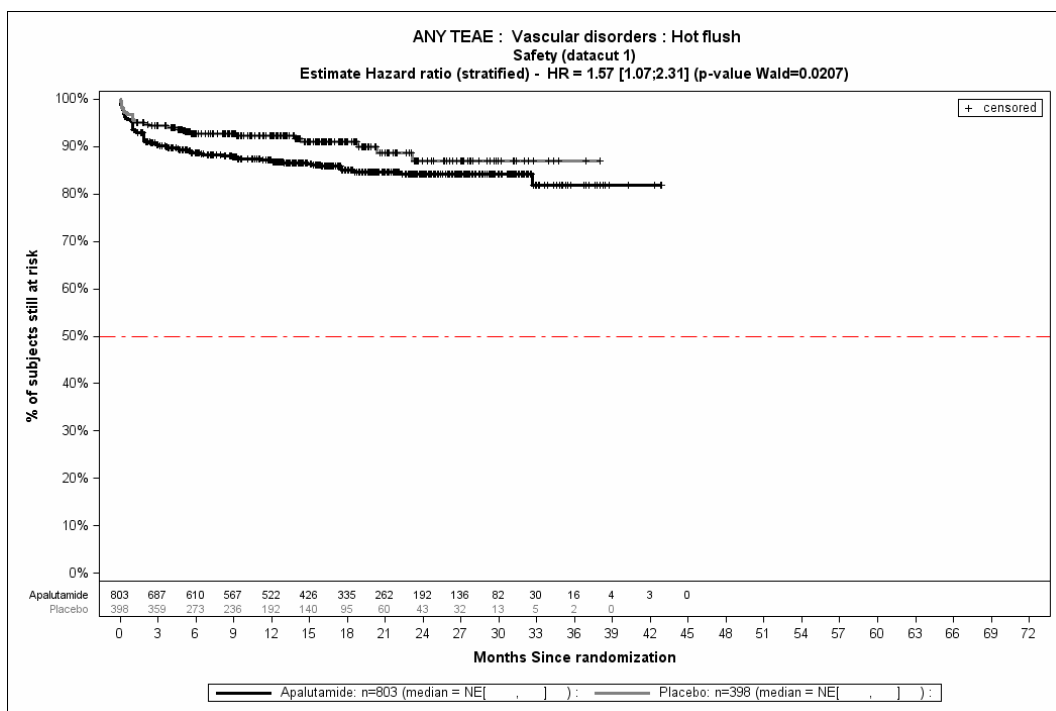


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hitzewallung aus SPARTAN – primäre Analyse

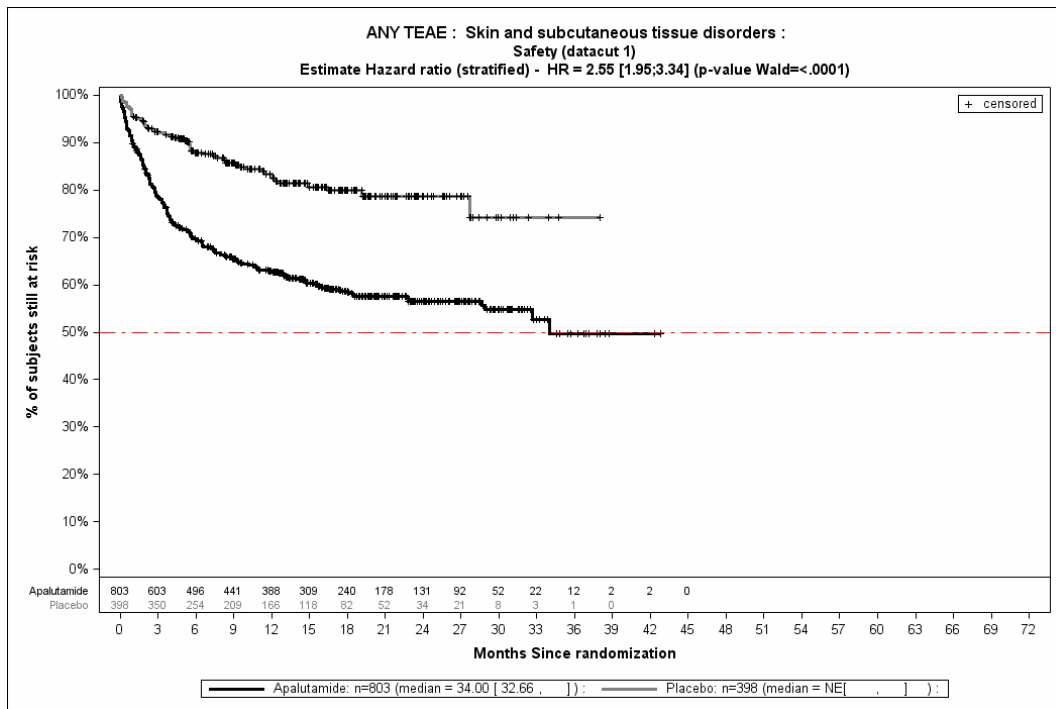


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus SPARTAN – primäre Analyse

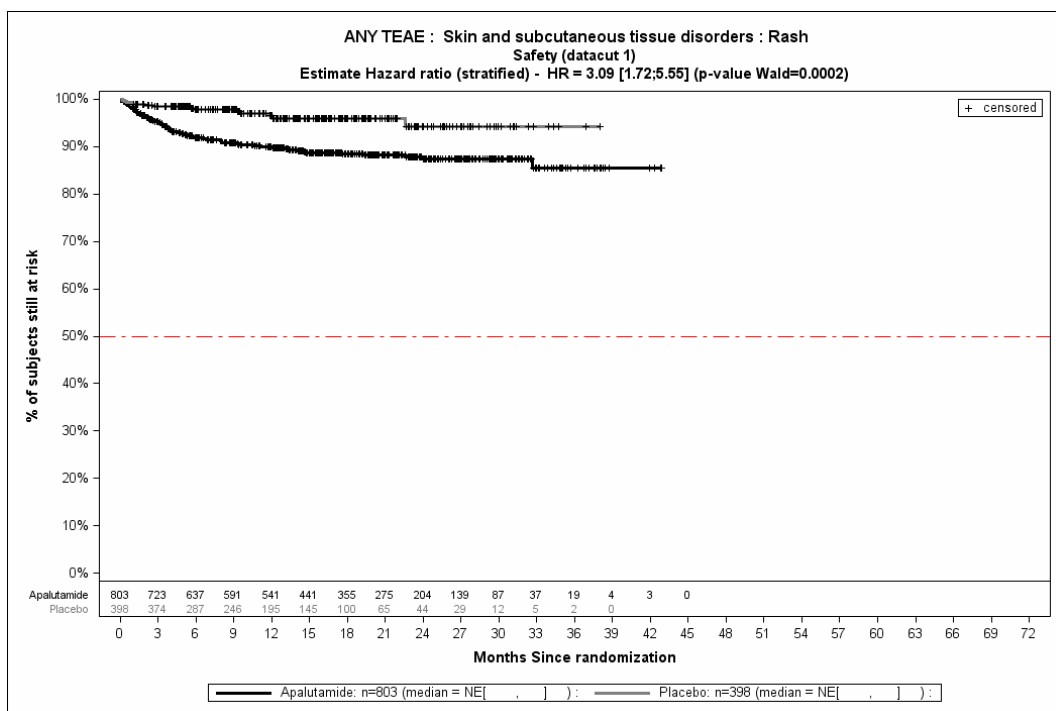


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ausschlag aus SPARTAN – primäre Analyse

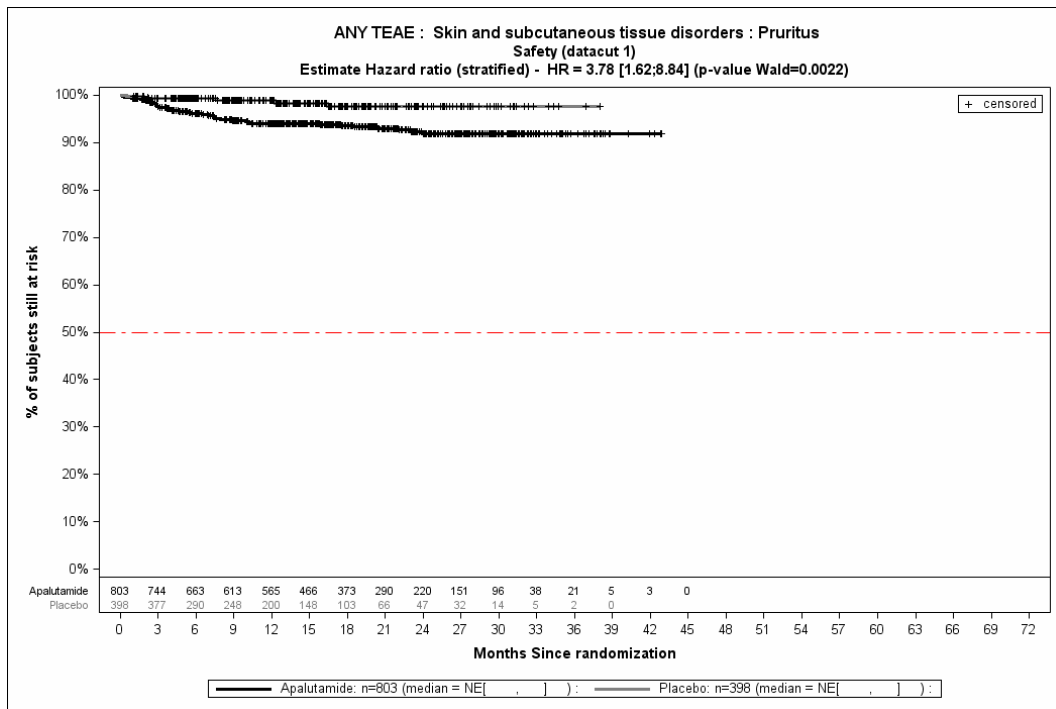


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Pruritus aus SPARTAN – primäre Analyse

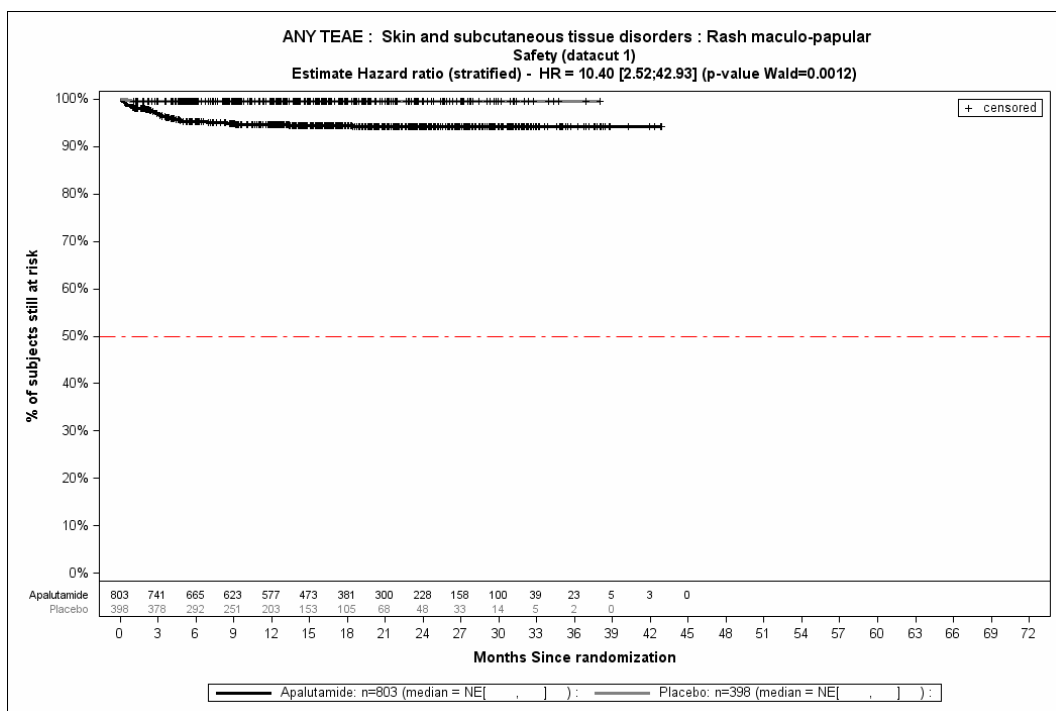


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ausschlag makulo-papulös aus SPARTAN – primäre Analyse

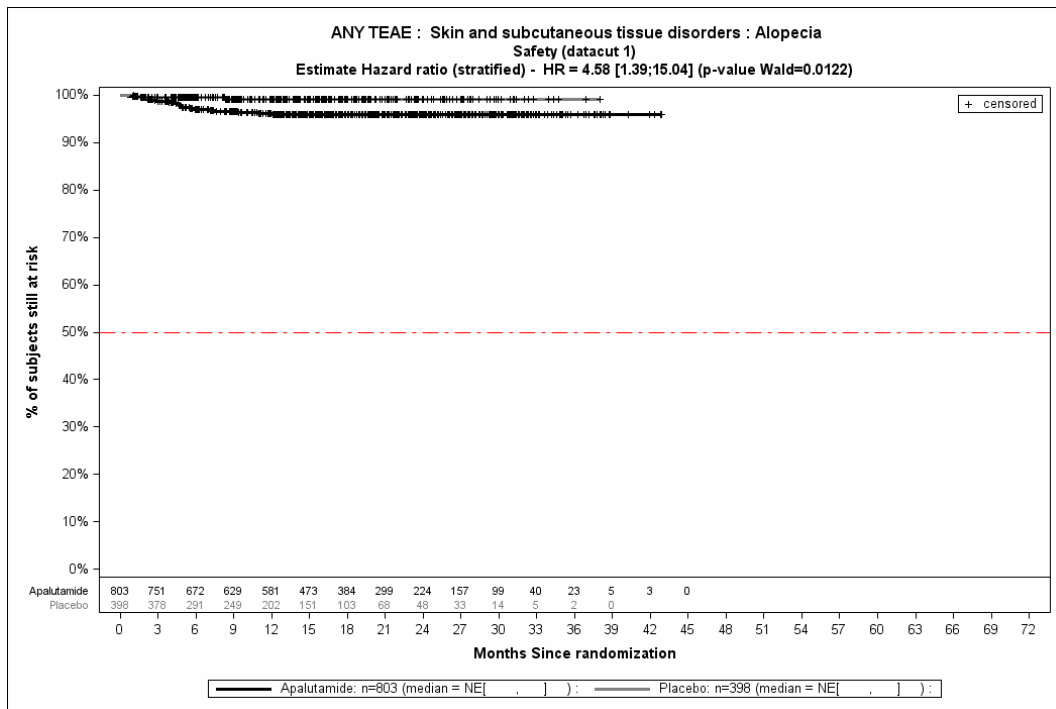


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Alopecie aus SPARTAN – primäre Analyse

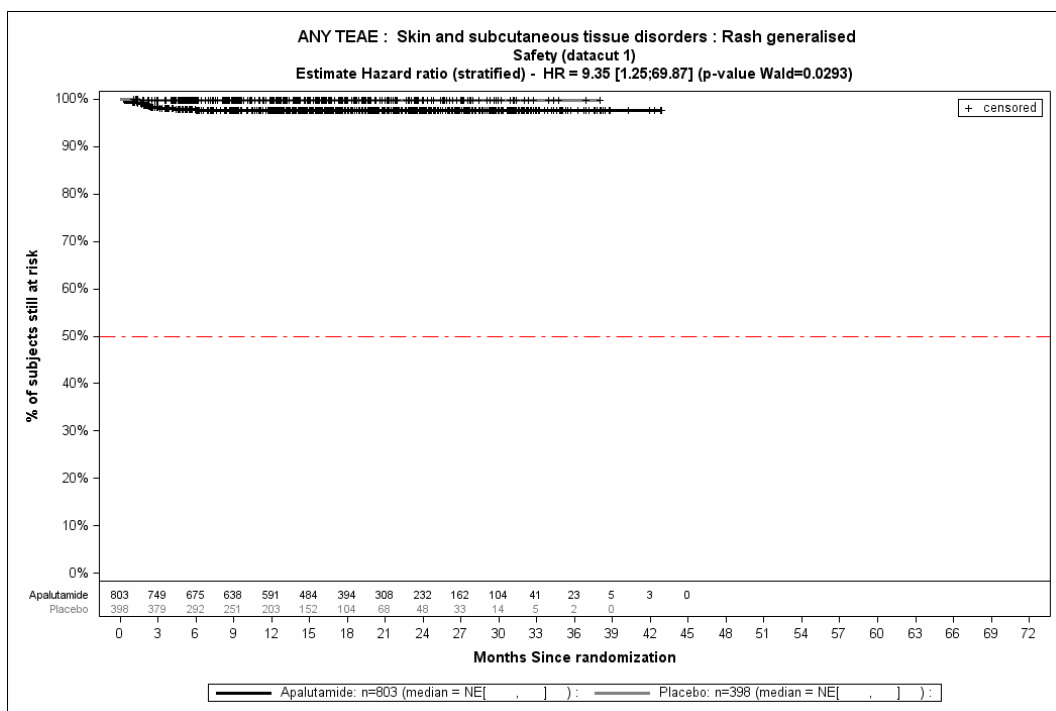


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ausschlag generalisiert aus SPARTAN – primäre Analyse

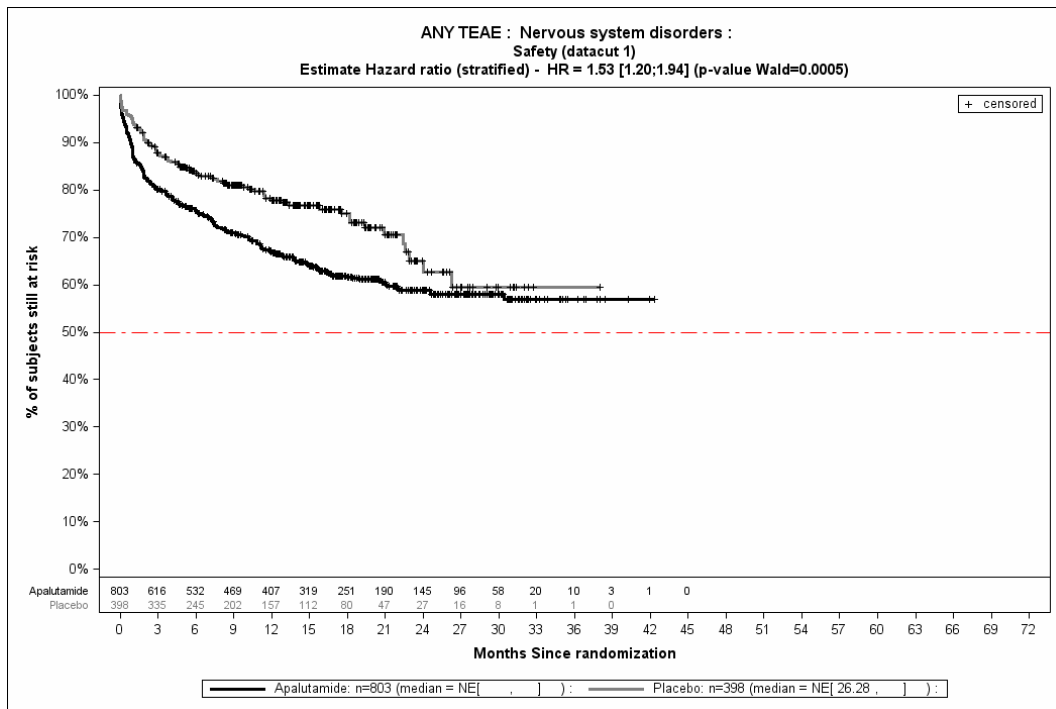


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems aus SPARTAN – primäre Analyse

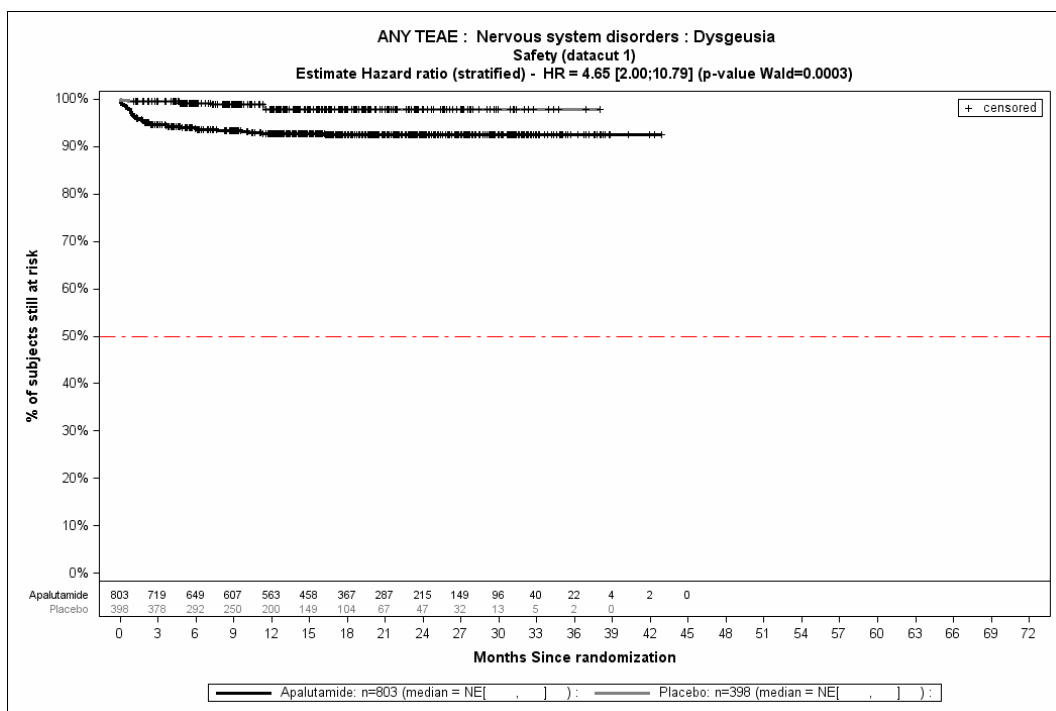


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Geschmacksstörung aus SPARTAN – primäre Analyse

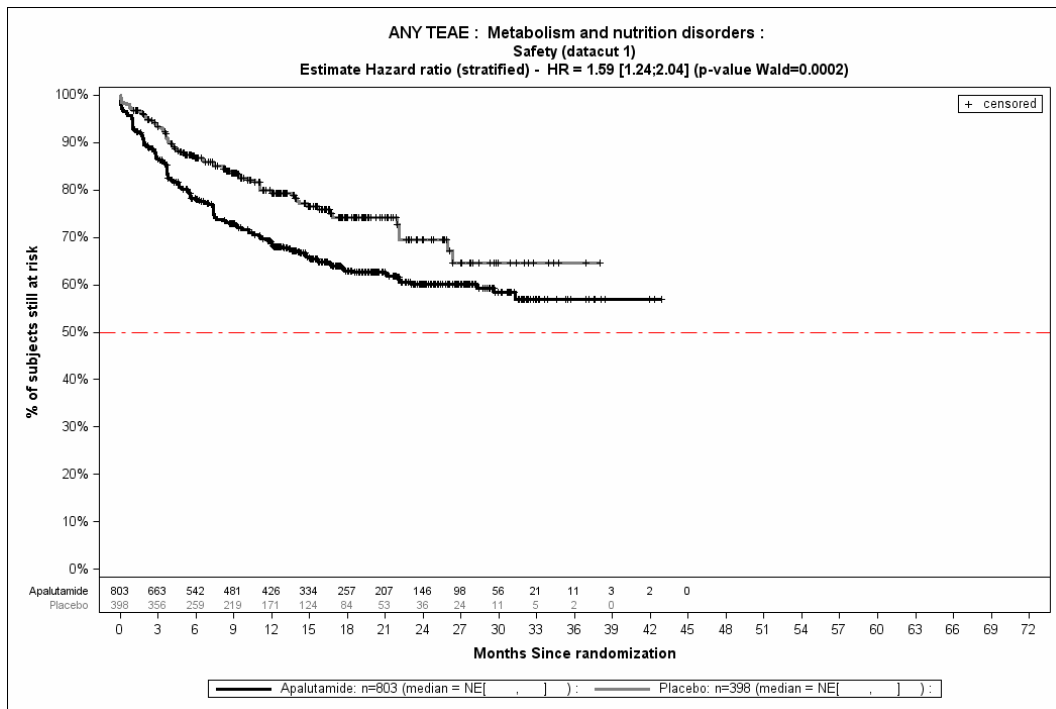


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus SPARTAN – primäre Analyse

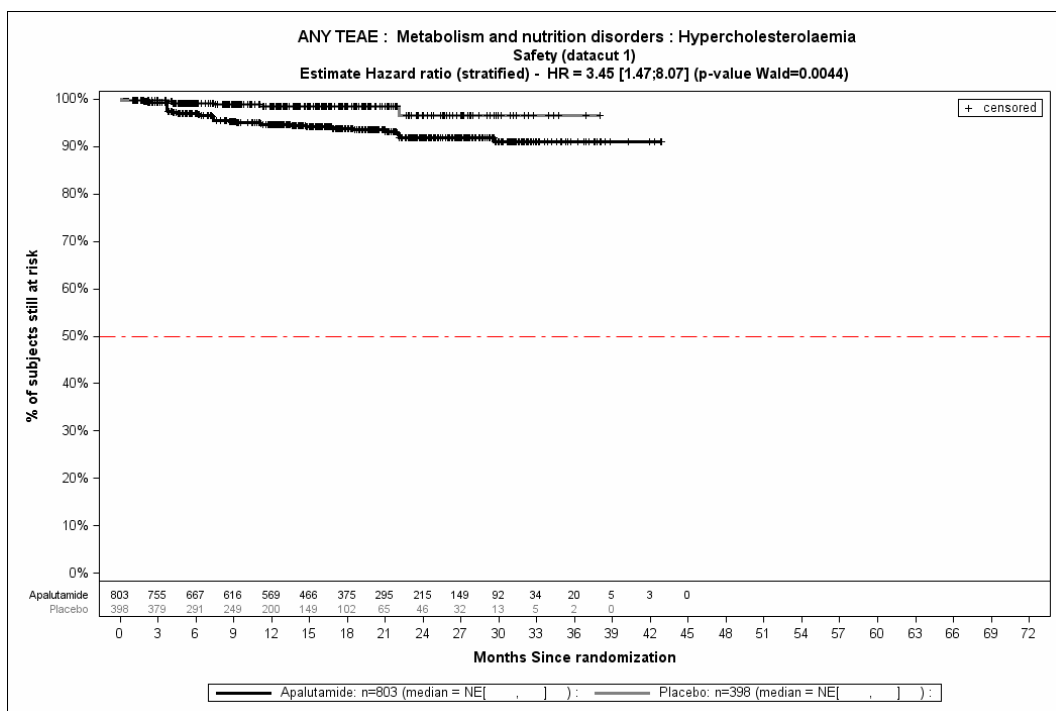


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hypercholesterinämie aus SPARTAN – primäre Analyse

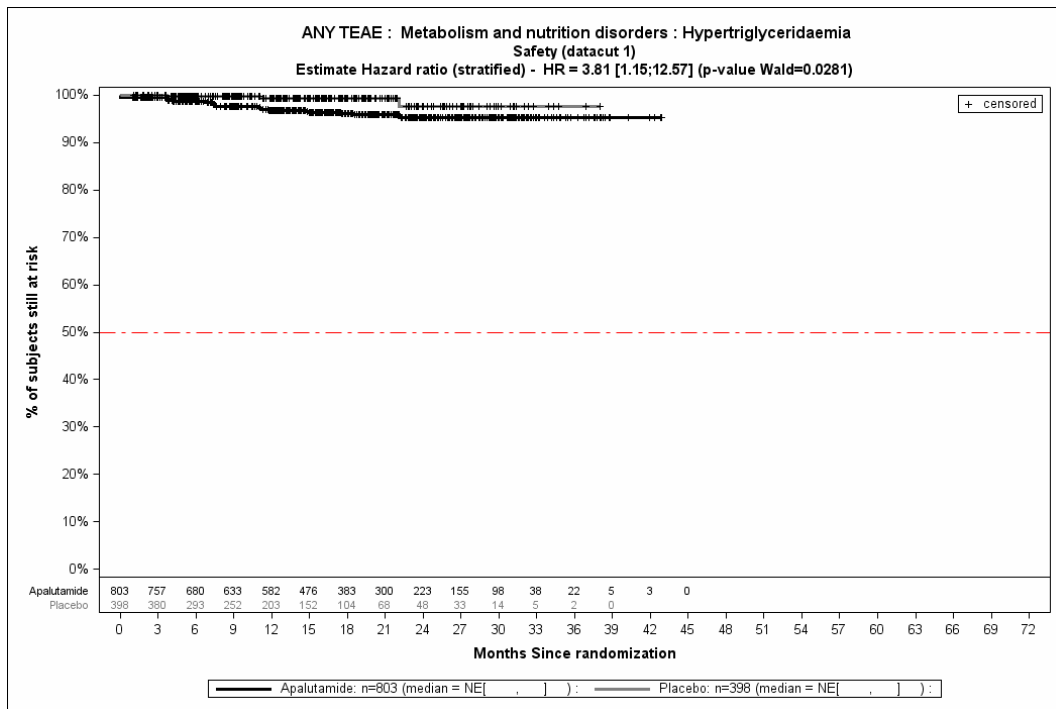


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hypertriglyzeridämie aus SPARTAN – primäre Analyse

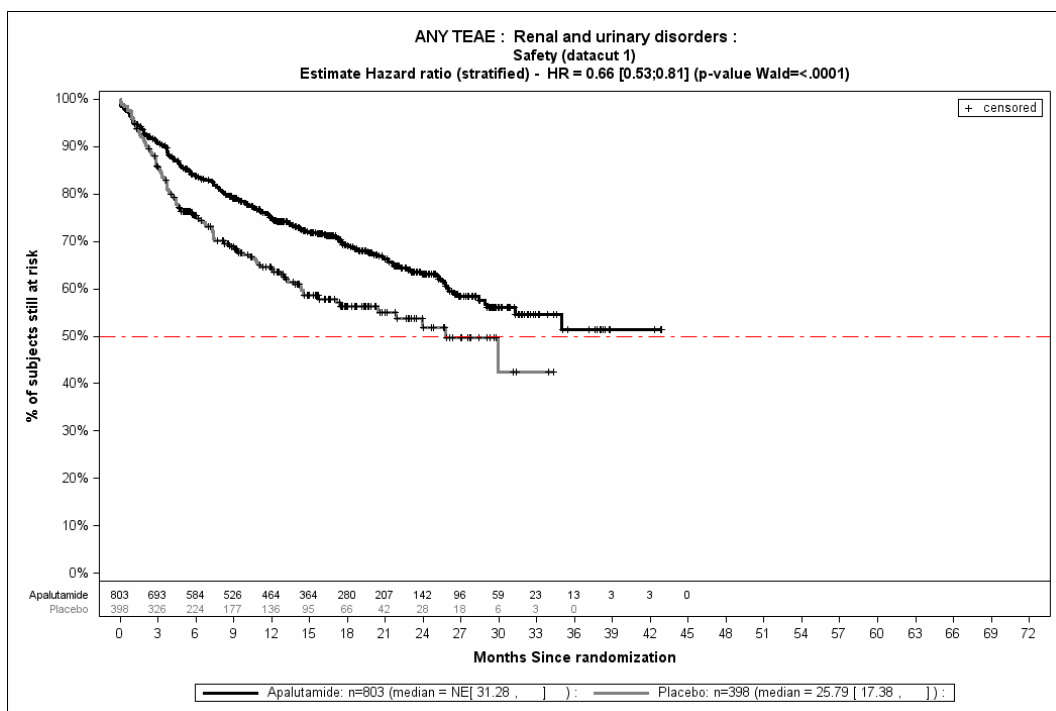


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – primäre Analyse

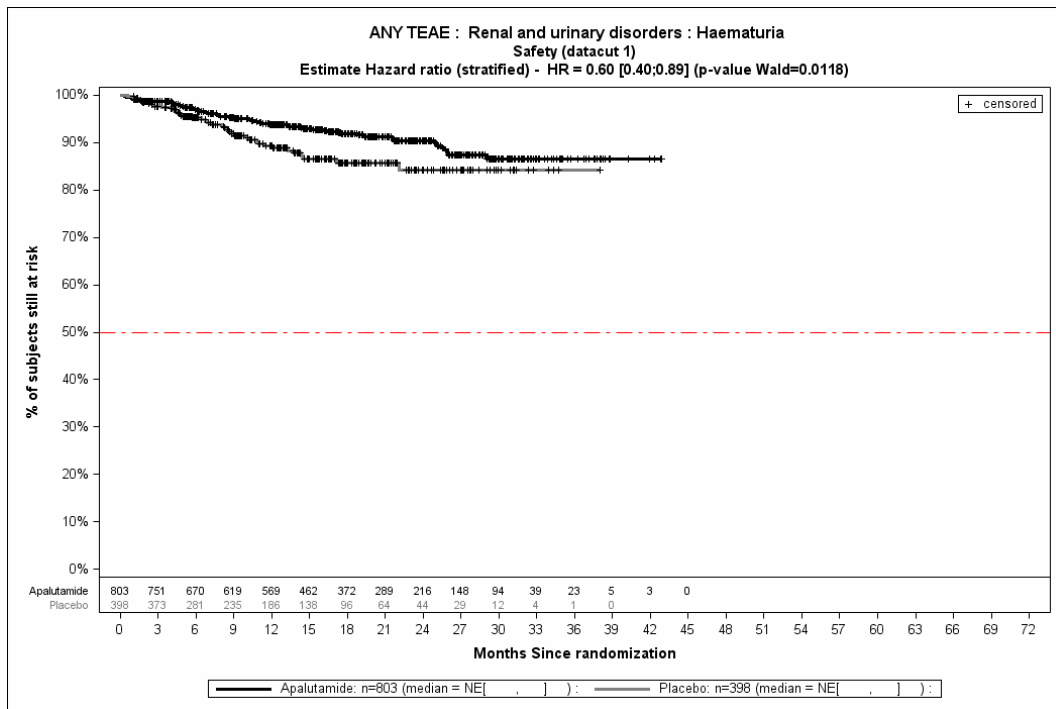


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hämaturie aus SPARTAN – primäre Analyse

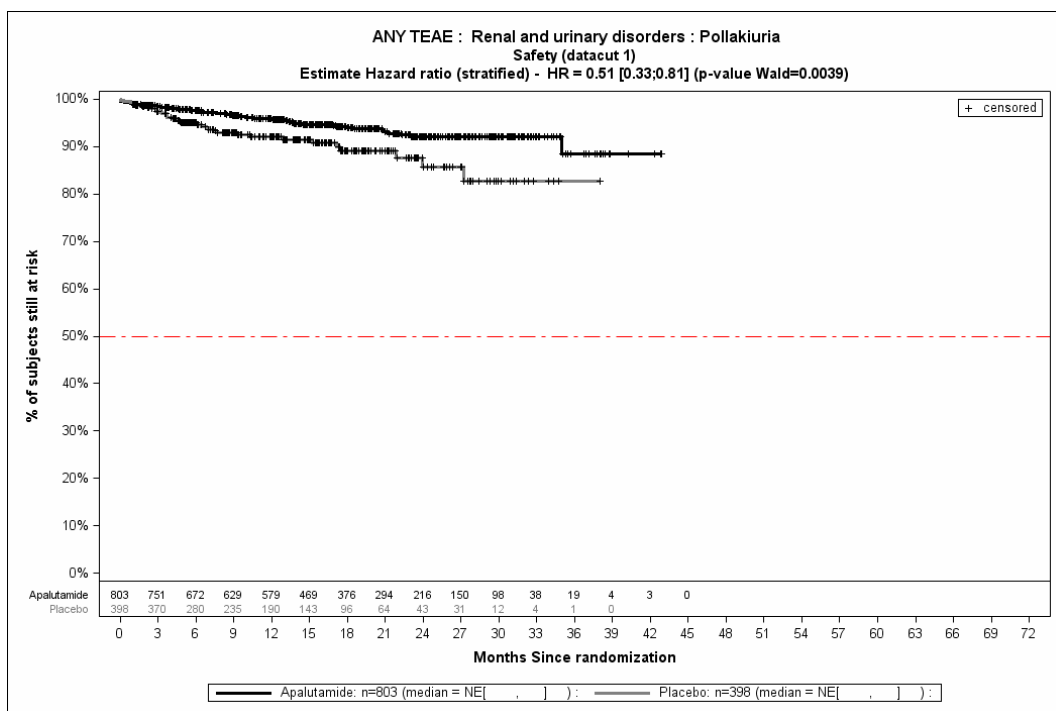


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Pollakisurie aus SPARTAN – primäre Analyse

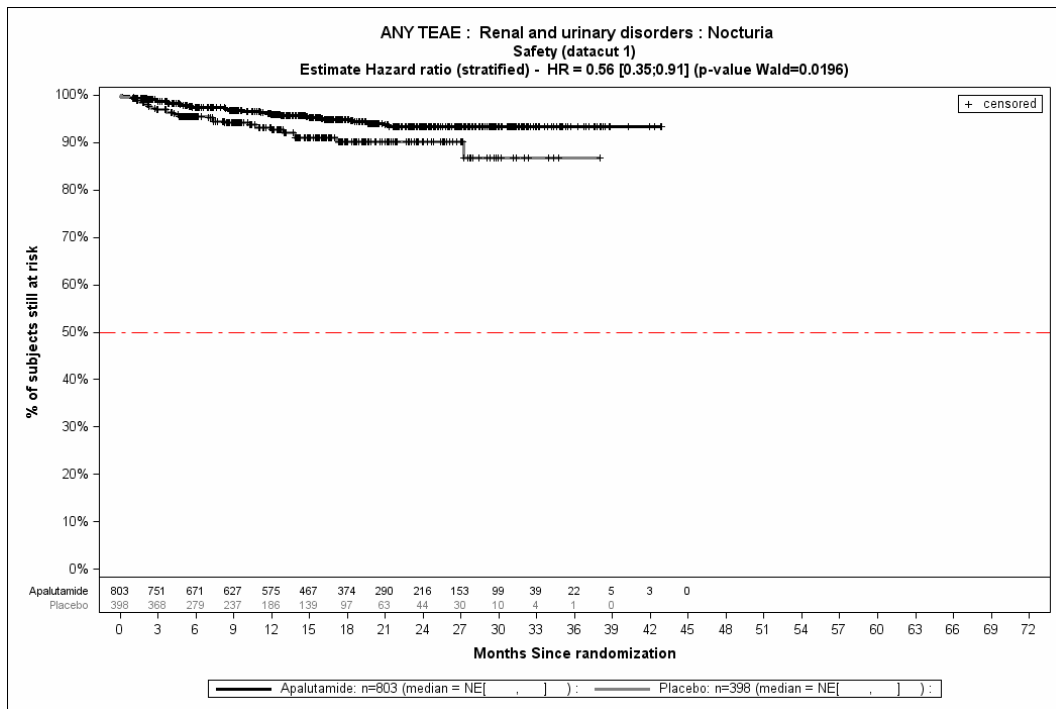


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Nykturie aus SPARTAN – primäre Analyse

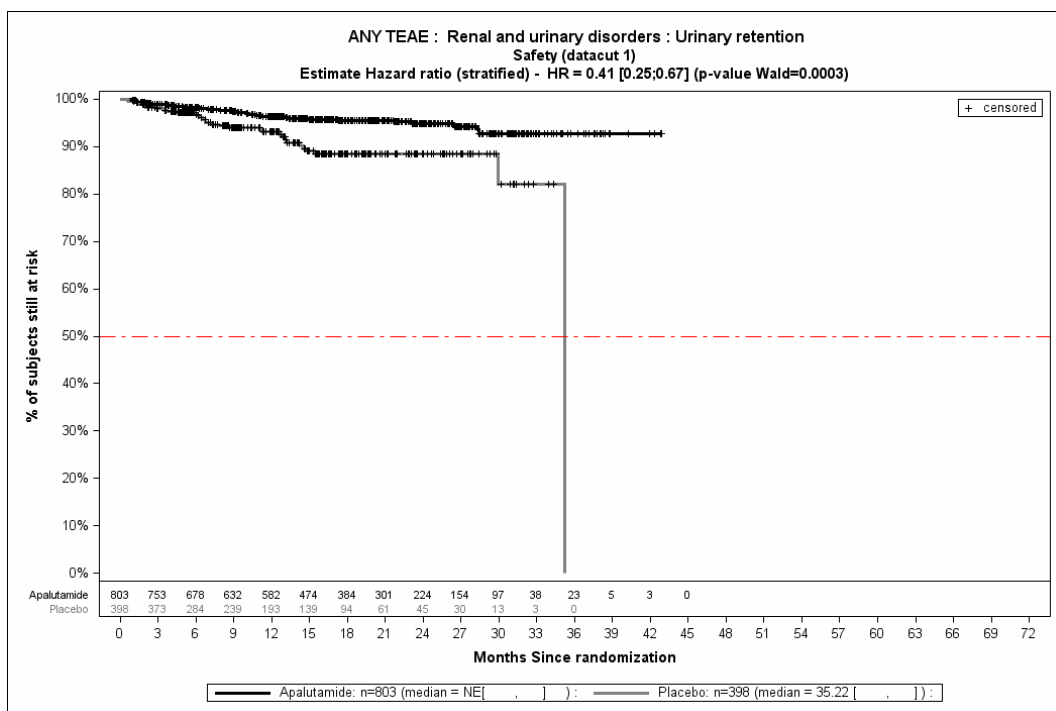


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Harnretention aus SPARTAN – primäre Analyse

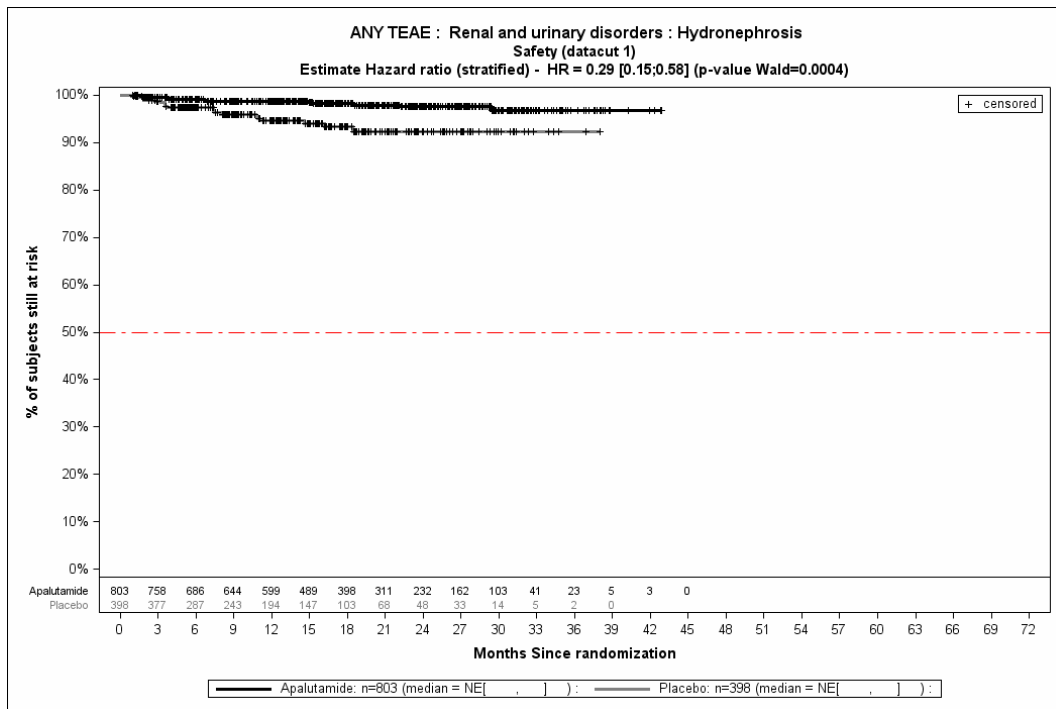


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hydronephrose aus SPARTAN – primäre Analyse

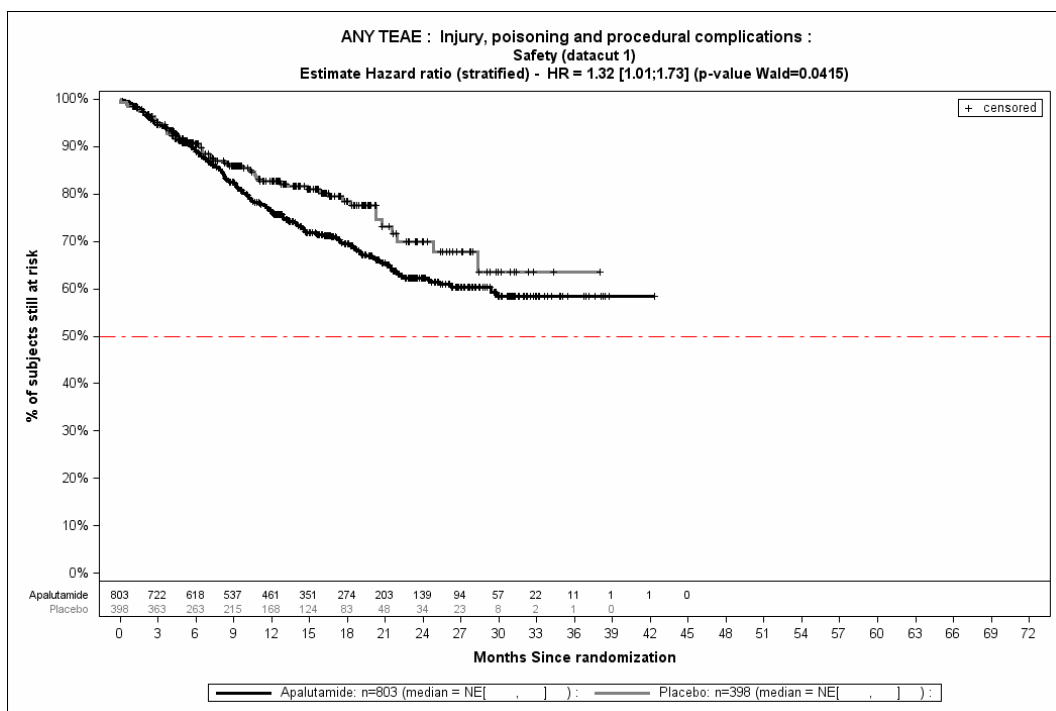


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus SPARTAN – primäre Analyse

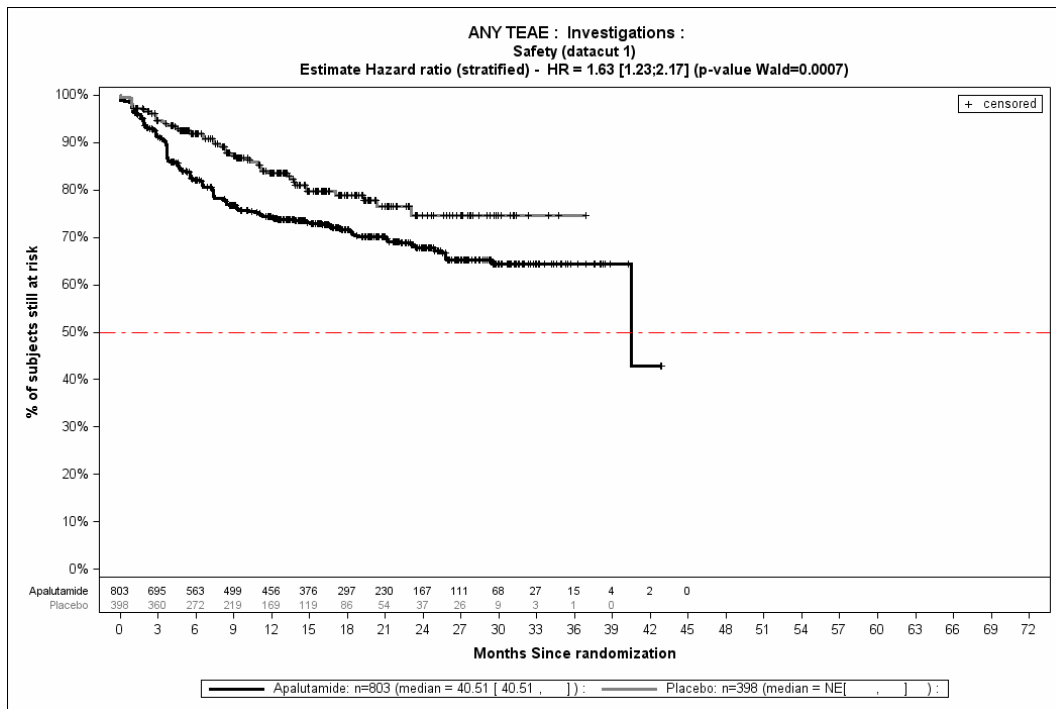


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Untersuchungen aus SPARTAN – primäre Analyse



Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Gewicht erniedrigt aus SPARTAN – primäre Analyse

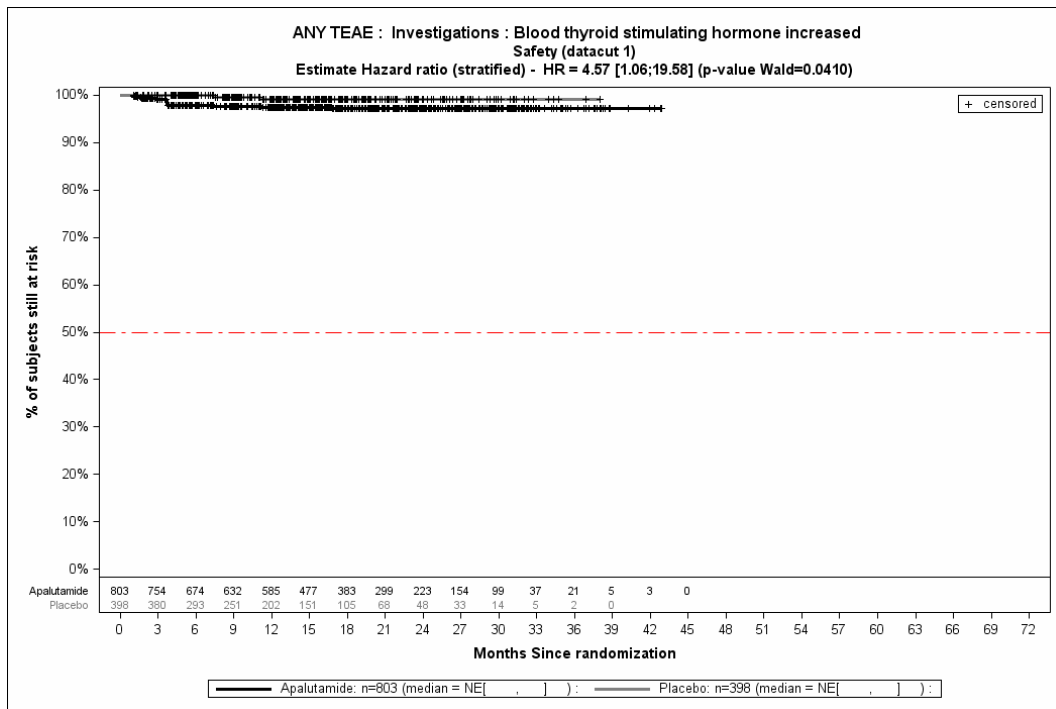


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Thyreotropin im Blut erhöht aus SPARTAN – primäre Analyse

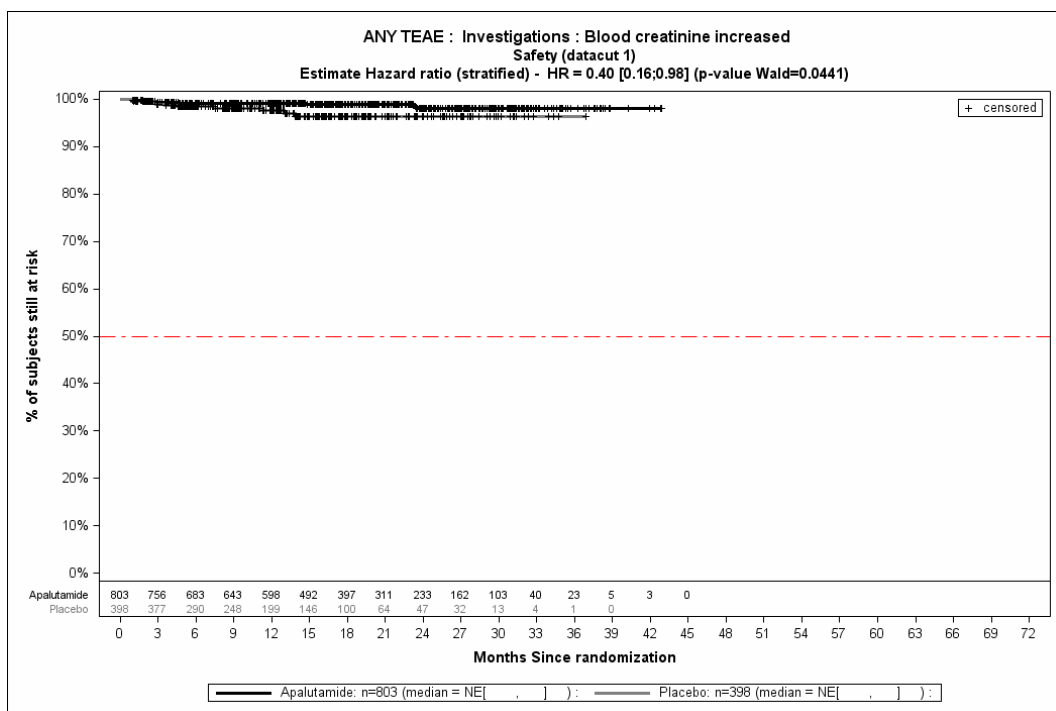


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Kreatinin im Blut erhöht aus SPARTAN – primäre Analyse

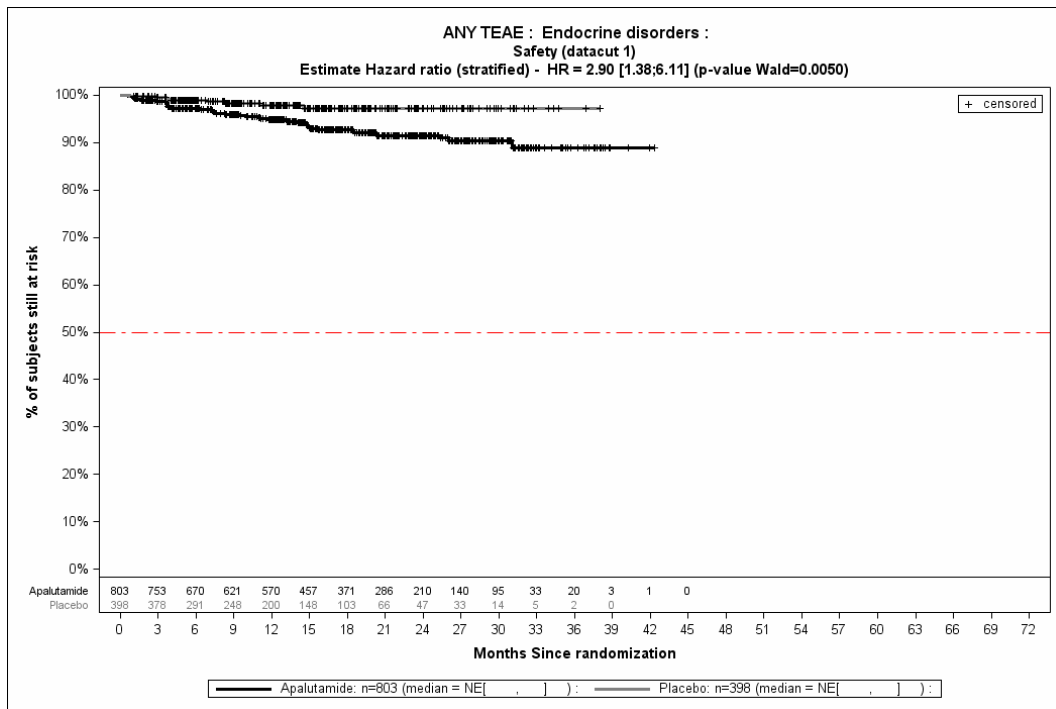


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Endokrine Erkrankungen aus SPARTAN – primäre Analyse

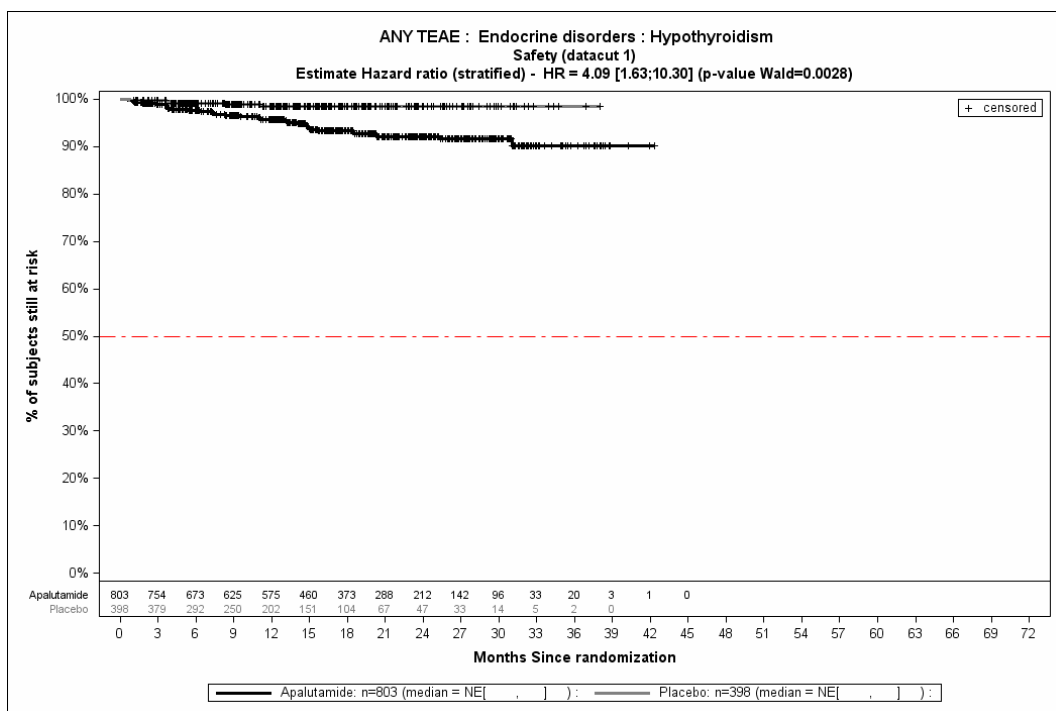


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hypothyreose aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle:(2)

Jegliche UE – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 781 Ereignisse (97,3 %) und im Kontrollarm 373 Ereignisse (93,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,39 [1,33; 4,30] p=0,0060), das Relative Risiko (RR=1,04 [1,01; 1,07] p=0,0092) und die Risikodifferenz (RD=3,50 % [0,90 %; 6,20 %] p=0,0084) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,56 Monate im Behandlungsarm und 0,76 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [1,00; 1,29] p=0,0456). Abbildung 4-153 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier Kurve.

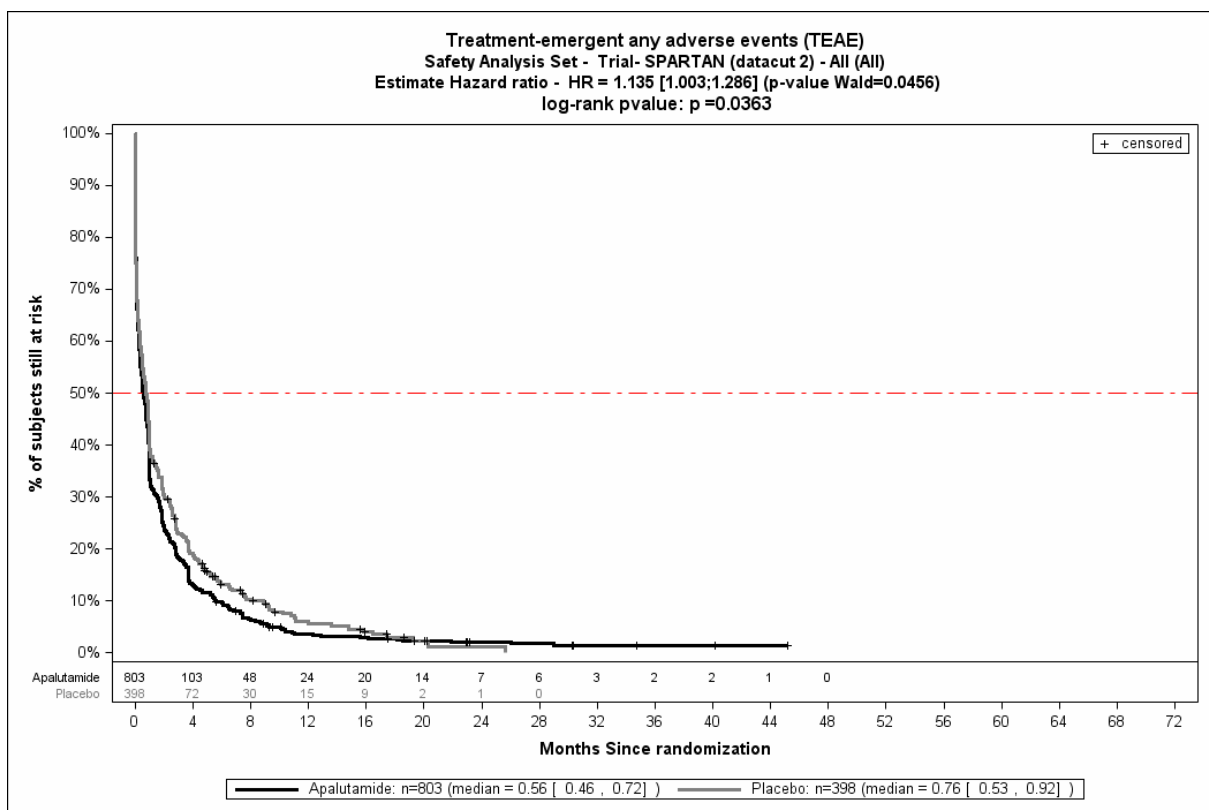


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve der Jeglichen UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Quelle: (3)

Jegliche UE: Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – zweite Interimsanalyse

Tabelle 4-75 umfasst die Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT für *Jegliche UE* auf Basis der zweiten Interimsanalyse. Im Folgenden wird eine Beschreibung jener SOC und PT vorgenommen, für die in den zeitadjustierten Analysen ein signifikantes Ergebnis vorliegt und die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse zu Jegliche UE auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten pro Studienarm aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Zweite Interimsanalyse									
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	503/803 (62,6)	7,46 [5,49; 9,96]	235/398 (59,0)	5,68 [2,92; 8,05]	1,17 [0,91; 1,49] 0,2495	1,06 [0,96; 1,17] 0,2315	3,60 [-2,20; 9,50] 0,2261	0,90 [0,77; 1,06] 0,2055	0,1983
Diarrhö	178/803 (22,2)	NA [51,32; NA]	61/398 (15,3)	NA [NA; NA]	1,58 [1,15; 2,18] 0,0057	1,45 [1,11; 1,89] 0,0061	6,90 [2,30; 11,40] 0,0031	1,27 [0,95; 1,71] 0,1081	0,1068
Übelkeit	155/803 (19,3)	NA [NA; NA]	63/398 (15,8)	NA [NA; NA]	1,27 [0,92; 1,76] 0,1600	1,22 [0,94; 1,59] 0,1429	3,50 [-1,00; 8,00] 0,1285	1,15 [0,85; 1,54] 0,3675	0,3643
Obstipation	105/803 (13,1)	NA [NA; NA]	53/398 (13,3)	NA [NA; NA]	0,98 [0,69; 1,40] 0,9879	0,98 [0,72; 1,34] 0,9215	-0,20 [-4,30; 3,90] 0,9218	0,69 [0,49; 0,97] 0,0311	0,0302
Abdominalschmerz	76/803 (9,5)	NA [NA; NA]	34/398 (8,5)	NA [NA; NA]	1,12 [0,73; 1,71] 0,6771	1,11 [0,75; 1,63] 0,5966	0,90 [-2,50; 4,40] 0,5898	0,91 [0,61; 1,38] 0,6693	0,6688
Dyspepsie	60/803 (7,5)	NA [NA; NA]	23/398 (5,8)	NA [NA; NA]	1,31 [0,80; 2,16] 0,3351	1,29 [0,81; 2,06] 0,2814	1,70 [-1,20; 4,60] 0,2587	1,18 [0,73; 1,92] 0,4932	0,4920
Erbrechen	50/803 (6,2)	NA [NA; NA]	25/398 (6,3)	NA [NA; NA]	1,00 [0,61; 1,64] 1,0000	1,00 [0,63; 1,59] 0,9920	0,00 [-2,90; 2,90] 0,9920	0,82 [0,50; 1,33] 0,4154	0,4145

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Schmerzen Oberbauch	47/803 (5,9)	NA [NA; NA]	33/398 (8,3)	NA [NA; NA]	0,69 [0,43; 1,09] 0,1483	0,71 [0,46; 1,09] 0,1143	-2,40 [-5,60; 0,70] 0,1332	0,61 [0,39; 0,96] 0,0328	0,0310
Abdominale Beschwerden	39/803 (4,9)	NA [NA; NA]	24/398 (6,0)	NA [NA; NA]	0,79 [0,47; 1,34] 0,4648	0,80 [0,49; 1,32] 0,3880	-1,20 [-3,90; 1,60] 0,4037	0,70 [0,42; 1,17] 0,1755	0,1726
Flatulenz	38/803 (4,7)	NA [NA; NA]	14/398 (3,5)	NA [NA; NA]	1,37 [0,73; 2,55] 0,4073	1,35 [0,74; 2,46] 0,3279	1,20 [-1,10; 3,60] 0,3013	1,25 [0,68; 2,32] 0,4742	0,4732
Bauch aufgetrieben	29/803 (3,6)	NA [NA; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	1,62 [0,76; 3,46] 0,2740	1,60 [0,76; 3,35] 0,2124	1,40 [-0,60; 3,30] 0,1730	1,42 [0,67; 3,02] 0,3616	0,3588
Gastroösophageale Refluxerkrankung	22/803 (2,7)	NA [NA; NA]	12/398 (3,0)	NA [NA; NA]	0,91 [0,45; 1,86] 0,9303	0,92 [0,46; 1,83] 0,8006	-0,30 [-2,30; 1,80] 0,8035	0,73 [0,36; 1,49] 0,3852	0,3833
Hämorrhoiden	17/803 (2,1)	54,87 [54,87; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	8,57 [1,15; 63,74] 0,0130	8,44 [1,13; 63,09] 0,0377	1,90 [0,80; 3,00] 0,0010	5,36 [0,70; 41,04] 0,1063	0,0710
Zahnschmerzen	16/803 (2,0)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	4,01 [0,91; 17,55] 0,0690	3,96 [0,90; 17,32] 0,0679	1,50 [0,30; 2,70] 0,0149	2,59 [0,58; 11,54] 0,2114	0,1949
Mundtrockenheit	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,59 [0,52; 4,89] 0,5852	1,58 [0,53; 4,76] 0,4120	0,60 [-0,70; 1,90] 0,3744	1,45 [0,47; 4,47] 0,5195	0,5170
Schmerzen Unterbauch	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,00 [0,56; 7,11] 0,4220	1,99 [0,56; 7,06] 0,2868	0,70 [-0,50; 1,90] 0,2233	1,70 [0,48; 6,03] 0,4148	0,4095

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Dysphagie	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,50 [0,48; 4,68] 0,6763	1,50 [0,49; 4,63] 0,4814	0,50 [-0,80; 1,80] 0,4484	1,14 [0,36; 3,62] 0,8188	0,8186
Hiatushernie	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,57 [0,71; 43,32] 0,1070	5,51 [0,71; 42,92] 0,1030	1,10 [0,20; 2,10] 0,0194	4,03 [0,52; 31,57] 0,1844	0,1511
Leistenbruch	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,74 [0,61; 12,43] 0,2828	2,72 [0,61; 12,20] 0,1916	0,90 [-0,20; 1,90] 0,1105	1,75 [0,38; 7,99] 0,4696	0,4640
Dickdarmpolyp	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,37 [0,43; 4,34] 0,8209	1,36 [0,44; 4,23] 0,5948	0,40 [-0,90; 1,60] 0,5738	0,81 [0,25; 2,61] 0,7190	0,7185
Darmdivertikel	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,22 [0,38; 3,92] 0,9879	1,22 [0,38; 3,90] 0,7381	0,20 [-1,00; 1,50] 0,7282	0,70 [0,21; 2,39] 0,5700	0,5683
Hämatochezie	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,25 [0,39; 4,02] 0,9552	1,25 [0,39; 3,94] 0,7087	0,20 [-1,00; 1,50] 0,6977	0,79 [0,24; 2,59] 0,6906	0,6900
Rektalblutung	10/803 (1,2)	NA [53,09; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,24 [0,39; 3,98] 0,9593	1,24 [0,39; 3,92] 0,7126	0,20 [-1,00; 1,50] 0,7022	0,84 [0,25; 2,76] 0,7716	0,7714
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	438/803 (54,5)	14,75 [11,27; 21,82]	161/398 (40,5)	23,72 [14,75; NA]	1,75 [1,38; 2,24] 0,0001	1,34 [1,18; 1,54] 0,0001	14,00 [8,00; 19,90] 0,0001	1,21 [1,00; 1,45] 0,0454	0,0443
Ermüdung	256/803 (31,9)	51,19 [51,19; NA]	85/398 (21,4)	NA [NA; NA]	1,71 [1,29; 2,27] 0,0002	1,49 [1,20; 1,84] 0,0003	10,40 [5,20; 15,60] 0,0001	1,40 [1,09; 1,79] 0,0075	0,0071

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Ästhenie	102/803 (12,7)	NA [NA; NA]	34/398 (8,5)	NA [NA; NA]	1,56 [1,04; 2,36] 0,0366	1,49 [1,03; 2,16] 0,0340	4,20 [0,60; 7,80] 0,0219	1,22 [0,82; 1,80] 0,3257	0,3246
Ödem peripher	82/803 (10,2)	NA [NA; NA]	30/398 (7,5)	NA [NA; NA]	1,40 [0,90; 2,16] 0,1603	1,35 [0,91; 2,02] 0,1372	2,70 [-0,70; 6,00] 0,1154	0,97 [0,64; 1,49] 0,9049	0,9054
Fieber	45/803 (5,6)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	5,86 [2,10; 16,37] 0,0001	5,62 [2,03; 15,58] 0,0009	4,60 [2,70; 6,50] 0,0001	3,92 [1,40; 10,99] 0,0094	0,0051
Grippeähnliche Erkrankung	28/803 (3,5)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	3,57 [1,24; 10,23] 0,0135	3,48 [1,23; 9,84] 0,0189	2,50 [0,90; 4,10] 0,0024	2,31 [0,80; 6,67] 0,1218	0,1115
Brustkorbschmerz	20/803 (2,5)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,67 [0,67; 4,19] 0,3732	1,66 [0,67; 4,10] 0,2747	1,00 [-0,60; 2,60] 0,2297	1,04 [0,41; 2,66] 0,9330	0,9324
Gangstörung	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	4,24 [0,97; 18,45] 0,0517	4,18 [0,96; 18,15] 0,0561	1,60 [0,40; 2,80] 0,0099	3,08 [0,70; 13,49] 0,1367	0,1171
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	16/803 (2,0)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [36,04; NA]	2,00 [0,67; 6,03] 0,3064	1,98 [0,67; 5,90] 0,2176	1,00 [-0,40; 2,40] 0,1592	1,43 [0,47; 4,35] 0,5300	0,5276
Schmerz	16/803 (2,0)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,98 [0,66; 5,95] 0,3181	1,96 [0,66; 5,86] 0,2268	1,00 [-0,40; 2,30] 0,1678	1,16 [0,38; 3,57] 0,7957	0,7955
Periphere Schwellung	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,88 [0,62; 5,69] 0,3817	1,86 [0,62; 5,55] 0,2680	0,90 [-0,50; 2,20] 0,2124	1,19 [0,39; 3,65] 0,7637	0,7635

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Schüttelfrost	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,46 [0,53; 11,32] 0,3849	2,45 [0,53; 11,28] 0,2511	0,70 [-0,30; 1,80] 0,1692	1,79 [0,39; 8,30] 0,4567	0,4506
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen									
Gesamte SOC	414/803 (51,6)	17,61 [14,52; 20,86]	167/398 (42,0)	16,69 [13,80; 21,91]	1,47 [1,16; 1,88] 0,0022	1,23 [1,07; 1,40] 0,0025	9,60 [3,60; 15,50] 0,0016	1,02 [0,85; 1,23] 0,8238	0,8229
Arthralgie	152/803 (18,9)	NA [NA; NA]	33/398 (8,3)	NA [NA; NA]	2,57 [1,73; 3,82] 0,0001	2,27 [1,59; 3,24] 0,0001	10,60 [6,80; 14,40] 0,0001	1,74 [1,19; 2,54] 0,0046	0,0041
Rückenschmerzen	129/803 (16,1)	NA [NA; NA]	61/398 (15,3)	NA [NA; NA]	1,06 [0,76; 1,48] 0,7964	1,05 [0,80; 1,39] 0,7278	0,80 [-3,60; 5,10] 0,7255	0,71 [0,52; 0,98] 0,0360	0,0352
Schmerz in einer Extremität	87/803 (10,8)	NA [NA; NA]	20/398 (5,0)	NA [NA; NA]	2,31 [1,40; 3,81] 0,0008	2,17 [1,35; 3,48] 0,0013	5,90 [2,80; 8,90] 0,0002	1,59 [0,97; 2,61] 0,0639	0,0616
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	46/803 (5,7)	NA [NA; NA]	16/398 (4,0)	NA [NA; NA]	1,46 [0,82; 2,62] 0,2513	1,43 [0,82; 2,50] 0,2046	1,70 [-0,80; 4,20] 0,1748	1,04 [0,58; 1,86] 0,8912	0,8902
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	42/803 (5,2)	NA [NA; NA]	17/398 (4,3)	NA [NA; NA]	1,24 [0,70; 2,21] 0,5577	1,23 [0,71; 2,14] 0,4633	1,00 [-1,50; 3,50] 0,4464	0,90 [0,51; 1,59] 0,7107	0,7106
Muskelspasmen	36/803 (4,5)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	2,62 [1,15; 5,96] 0,0205	2,55 [1,14; 5,70] 0,0223	2,70 [0,80; 4,60] 0,0057	2,20 [0,97; 4,98] 0,0577	0,0516
Muskuläre Schwäche	33/803 (4,1)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	2,79 [1,16; 6,70] 0,0207	2,73 [1,15; 6,47] 0,0232	2,60 [0,80; 4,40] 0,0053	2,03 [0,84; 4,90] 0,1168	0,1095

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Myalgie	31/803 (3,9)	NA [NA; NA]	11/398 (2,8)	NA [NA; NA]	1,42 [0,70; 2,86] 0,4160	1,40 [0,71; 2,75] 0,3265	1,10 [-1,00; 3,20] 0,2966	1,09 [0,54; 2,19] 0,8102	0,8101
Osteoarthrose	26/803 (3,2)	NA [NA; NA]	10/398 (2,5)	NA [NA; NA]	1,29 [0,62; 2,71] 0,6270	1,28 [0,62; 2,64] 0,4973	0,70 [-1,30; 2,70] 0,4771	0,86 [0,41; 1,82] 0,6953	0,6951
Leistenschmerzen	22/803 (2,7)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,36 [0,60; 3,10] 0,5964	1,35 [0,61; 3,01] 0,4594	0,70 [-1,10; 2,50] 0,4338	0,84 [0,36; 1,93] 0,6781	0,6777
Nackenschmerzen	22/803 (2,7)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	1,58 [0,67; 3,72] 0,3981	1,57 [0,67; 3,65] 0,2990	1,00 [-0,70; 2,70] 0,2585	1,00 [0,42; 2,41] 0,9960	0,9960
Osteoporose	22/803 (2,7)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	3,69 [1,10; 12,34] 0,0294	3,65 [1,09; 12,18] 0,0352	2,00 [0,60; 3,40] 0,0059	1,92 [0,56; 6,66] 0,3021	0,2940
Knochenschmerzen	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,25 [0,48; 3,25] 0,8412	1,25 [0,49; 3,19] 0,6470	0,40 [-1,20; 1,90] 0,6338	0,84 [0,32; 2,23] 0,7331	0,7328
Flankenschmerz	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	10/398 (2,5)	NA [NA; NA]	0,59 [0,25; 1,39] 0,3190	0,60 [0,26; 1,37] 0,2255	-1,00 [-2,80; 0,70] 0,2599	0,49 [0,21; 1,16] 0,1042	0,0976
Osteopenie	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	1,10 [0,38; 3,18] 1,0000	1,09 [0,38; 3,13] 0,8657	0,10 [-1,20; 1,50] 0,8636	0,55 [0,18; 1,67] 0,2922	0,2857
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	388/803 (48,3)	22,67 [19,58; 26,41]	147/398 (36,9)	22,54 [17,28; NA]	1,60 [1,25; 2,04] 0,0002	1,31 [1,13; 1,52] 0,0003	11,40 [5,50; 17,20] 0,0001	0,99 [0,81; 1,20] 0,9169	0,9170

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Nasopharyngitis	88/803 (11,0)	NA [NA; NA]	26/398 (6,5)	NA [NA; NA]	1,76 [1,12; 2,78] 0,0163	1,68 [1,10; 2,55] 0,0162	4,40 [1,20; 7,70] 0,0077	1,24 [0,80; 1,94] 0,3426	0,3417
Harnwegsinfektion	79/803 (9,8)	NA [NA; NA]	40/398 (10,1)	NA [34,96; NA]	0,98 [0,66; 1,46] 0,9913	0,98 [0,68; 1,41] 0,9168	-0,20 [-3,80; 3,40] 0,9170	0,62 [0,42; 0,92] 0,0185	0,0176
Infektion der oberen Atemwege	55/803 (6,8)	NA [51,12; NA]	21/398 (5,3)	NA [NA; NA]	1,32 [0,79; 2,21] 0,3510	1,30 [0,80; 2,12] 0,2934	1,60 [-1,20; 4,40] 0,2702	0,86 [0,51; 1,44] 0,5563	0,5560
Bronchitis	35/803 (4,4)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	2,20 [1,01; 4,78] 0,0528	2,15 [1,01; 4,61] 0,0480	2,30 [0,30; 4,30] 0,0212	1,42 [0,65; 3,10] 0,3839	0,3814
Grippe	34/803 (4,2)	NA [NA; NA]	10/398 (2,5)	NA [NA; NA]	1,70 [0,83; 3,47] 0,1858	1,67 [0,83; 3,36] 0,1479	1,70 [-0,40; 3,80] 0,1104	1,09 [0,53; 2,25] 0,8109	0,8108
Pneumonie	32/803 (4,0)	NA [NA; NA]	10/398 (2,5)	NA [NA; NA]	1,62 [0,79; 3,34] 0,2470	1,59 [0,79; 3,19] 0,1922	1,50 [-0,60; 3,50] 0,1546	1,02 [0,49; 2,12] 0,9543	0,9541
Atemwegsinfektion	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	5,29 [1,24; 22,56] 0,0132	5,21 [1,23; 22,11] 0,0251	2,10 [0,80; 3,40] 0,0015	3,67 [0,85; 15,82] 0,0817	0,0626
Sinusitis	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	2,12 [0,79; 5,66] 0,1819	2,08 [0,79; 5,47] 0,1372	1,40 [-0,20; 2,90] 0,0861	1,51 [0,56; 4,07] 0,4091	0,4054
Zellulitis	20/803 (2,5)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	3,35 [0,99; 11,29] 0,0525	3,32 [0,99; 11,18] 0,0524	1,70 [0,40; 3,10] 0,0131	2,29 [0,67; 7,79] 0,1866	0,1746

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Zahninfektion	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,39 [0,81; 7,08] 0,1516	2,36 [0,81; 6,90] 0,1162	1,40 [-0,10; 2,80] 0,0625	1,87 [0,63; 5,57] 0,2592	0,2516
Herpes zoster	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,31 [0,66; 8,08] 0,2765	2,28 [0,66; 7,91] 0,1930	1,00 [-0,30; 2,20] 0,1251	1,59 [0,45; 5,62] 0,4722	0,4684
Infektion der unteren Atemwege	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	0,87 [0,36; 2,09] 0,9092	0,87 [0,37; 2,05] 0,7503	-0,30 [-1,90; 1,40] 0,7556	0,55 [0,22; 1,36] 0,1977	0,1921
Sepsis	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,60 [0,80; 2,50] 0,0003	NA [NA; NA] NA	0,0599
Gastroenteritis	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,01 [0,67; 13,45] 0,2110	2,98 [0,67; 13,24] 0,1507	1,00 [-0,10; 2,10] 0,0734	1,86 [0,41; 8,53] 0,4225	0,4153
Konjunktivitis	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 [0,60; 2,20] 0,0009	NA [NA; NA] NA	0,0559
Rhinitis	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	0,91 [0,34; 2,49] 1,0000	0,91 [0,34; 2,46] 0,8577	-0,10 [-1,60; 1,30] 0,8597	0,65 [0,23; 1,81] 0,4086	0,4053
Zystitis	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	0,83 [0,30; 2,29] 0,8985	0,83 [0,30; 2,26] 0,7150	-0,30 [-1,70; 1,20] 0,7233	0,57 [0,20; 1,62] 0,2941	0,2887
Gefäßerkrankungen									
Gesamte SOC	353/803 (44,0)	29,41 [22,21; 44,12]	120/398 (30,2)	NA [33,18; NA]	1,82 [1,41; 2,35] 0,0001	1,46 [1,23; 1,73] 0,0001	13,80 [8,20; 19,50] 0,0001	1,31 [1,06; 1,61] 0,0124	0,0116

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Hypertonie	222/803 (27,6)	NA [47,54; NA]	83/398 (20,9)	NA [33,18; NA]	1,45 [1,09; 1,93] 0,0125	1,32 [1,06; 1,65] 0,0128	6,80 [1,70; 11,80] 0,0085	1,12 [0,87; 1,45] 0,3849	0,3823
Hitzewallung	121/803 (15,1)	NA [NA; NA]	34/398 (8,5)	NA [NA; NA]	1,91 [1,28; 2,85] 0,0015	1,77 [1,23; 2,53] 0,0020	6,50 [2,80; 10,20] 0,0005	1,61 [1,10; 2,36] 0,0148	0,0136
Hypotonie	25/803 (3,1)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	2,10 [0,86; 5,15] 0,1352	2,07 [0,85; 5,03] 0,1069	1,60 [-0,10; 3,30] 0,0629	1,40 [0,56; 3,48] 0,4729	0,4707
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	339/803 (42,2)	36,57 [28,85; NA]	68/398 (17,1)	NA [NA; NA]	3,52 [2,62; 4,74] 0,0001	2,47 [1,96; 3,12] 0,0001	25,10 [20,10; 30,20] 0,0001	2,47 [1,90; 3,21] 0,0001	<0,0001
Ausschlag	95/803 (11,8)	NA [NA; NA]	14/398 (3,5)	NA [NA; NA]	3,68 [2,07; 6,53] 0,0001	3,37 [1,95; 5,83] 0,0001	8,30 [5,40; 11,20] 0,0001	2,93 [1,67; 5,15] 0,0002	<0,0001
Pruritus	55/803 (6,8)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	4,75 [2,03; 11,16] 0,0001	4,55 [1,97; 10,51] 0,0004	5,40 [3,20; 7,50] 0,0001	3,96 [1,70; 9,23] 0,0015	0,0006
Ausschlag makulo-papulös	43/803 (5,4)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	11,27 [2,71; 46,80] 0,0001	10,72 [2,60; 44,10] 0,0010	4,90 [3,20; 6,60] 0,0001	10,40 [2,52; 42,96] 0,0012	<0,0001
Trockene Haut	38/803 (4,7)	NA [NA; NA]	10/398 (2,5)	NA [NA; NA]	1,93 [0,95; 3,91] 0,0829	1,89 [0,95; 3,75] 0,0702	2,20 [0,10; 4,40] 0,0404	1,59 [0,79; 3,21] 0,1921	0,1881
Alopezie	29/803 (3,6)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	4,95 [1,50; 16,34] 0,0033	4,81 [1,47; 15,71] 0,0093	2,90 [1,30; 4,40] 0,0003	4,58 [1,39; 15,04] 0,0122	0,0059

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Hyperhidrose	26/803 (3,2)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	2,21 [0,90; 5,41] 0,1047	2,16 [0,90; 5,19] 0,0853	1,70 [0,00; 3,50] 0,0453	2,00 [0,82; 4,88] 0,1260	0,1185
Ekzem	25/803 (3,1)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	2,53 [0,96; 6,65] 0,0684	2,49 [0,96; 6,47] 0,0603	1,90 [0,20; 3,50] 0,0243	1,81 [0,69; 4,79] 0,2309	0,2243
Erythem	20/803 (2,5)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	3,36 [0,99; 11,36] 0,0526	3,31 [0,99; 11,03] 0,0519	1,70 [0,40; 3,10] 0,0130	2,51 [0,74; 8,54] 0,1412	0,1280
Ausschlag generalisiert	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	9,49 [1,28; 70,46] 0,0068	9,37 [1,26; 69,84] 0,0290	2,10 [0,90; 3,30] 0,0004	9,36 [1,25; 69,93] 0,0293	0,0077
Keratosis actinica	18/803 (2,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	8,92 [1,20; 66,34] 0,0100	8,83 [1,18; 66,20] 0,0341	2,00 [0,80; 3,10] 0,0007	5,48 [0,72; 41,60] 0,1003	0,0650
Urtikaria	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	8,63 [1,14; 65,18] 0,0134	8,50 [1,12; 64,25] 0,0381	1,90 [0,80; 3,00] 0,0010	7,33 [0,97; 55,24] 0,0533	0,0235
Pruritus generalisiert	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	7,51 [1,00; 56,60] 0,0274	7,47 [0,98; 57,13] 0,0526	1,60 [0,60; 2,70] 0,0028	6,58 [0,86; 50,02] 0,0688	0,0359
Hautläsion	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,07 [0,41; 2,85] 1,0000	1,07 [0,41; 2,81] 0,8845	0,10 [-1,40; 1,60] 0,8830	0,74 [0,28; 1,98] 0,5493	0,5480
Makulöser Ausschlag	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,53 [0,71; 43,00] 0,1088	5,46 [0,71; 41,99] 0,1033	1,10 [0,20; 2,10] 0,0198	4,91 [0,63; 38,24] 0,1283	0,0920

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Ausschlag mit Juckreiz	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,76 [0,61; 12,49] 0,2795	2,74 [0,61; 12,34] 0,1899	0,90 [-0,20; 1,90] 0,1086	2,33 [0,51; 10,59] 0,2734	0,2594
Kontaktdermatitis	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,22 [0,38; 3,93] 0,9889	1,22 [0,38; 3,89] 0,7388	0,20 [-1,00; 1,50] 0,7291	0,90 [0,28; 2,92] 0,8583	0,8583
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	319/803 (39,7)	38,87 [31,97; NA]	93/398 (23,4)	NA [NA; NA]	2,19 [1,67; 2,88] 0,0001	1,70 [1,40; 2,07] 0,0001	16,40 [11,10; 21,70] 0,0001	1,54 [1,22; 1,94] 0,0003	0,0003
Kopfschmerz	87/803 (10,8)	NA [NA; NA]	25/398 (6,3)	NA [NA; NA]	1,82 [1,15; 2,89] 0,0116	1,73 [1,13; 2,65] 0,0122	4,60 [1,40; 7,80] 0,0052	1,44 [0,92; 2,26] 0,1110	0,1088
Schwindelgefühl	79/803 (9,8)	NA [NA; NA]	27/398 (6,8)	NA [NA; NA]	1,50 [0,95; 2,37] 0,0965	1,45 [0,95; 2,21] 0,0830	3,00 [-0,20; 6,20] 0,0625	1,22 [0,79; 1,90] 0,3724	0,3714
Geschmacksstörung	59/803 (7,3)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	5,15 [2,21; 12,03] 0,0001	4,86 [2,12; 11,19] 0,0002	5,80 [3,70; 8,00] 0,0001	4,66 [2,01; 10,80] 0,0003	0,0001
Parästhesie	25/803 (3,1)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	3,17 [1,09; 9,16] 0,0321	3,09 [1,08; 8,82] 0,0346	2,10 [0,60; 3,70] 0,0077	2,34 [0,81; 6,79] 0,1164	0,1059
Synkope	22/803 (2,7)	NA [51,48; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,79 [0,95; 8,18] 0,0708	2,74 [0,95; 7,88] 0,0622	1,70 [0,20; 3,20] 0,0222	1,68 [0,56; 4,98] 0,3529	0,3478
Lethargie	18/803 (2,2)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	1,82 [0,67; 4,92] 0,3341	1,80 [0,67; 4,81] 0,2419	1,00 [-0,50; 2,50] 0,1909	1,66 [0,62; 4,48] 0,3164	0,3112

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Amnesie	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,10 [0,70; 6,27] 0,2630	2,07 [0,70; 6,17] 0,1901	1,10 [-0,30; 2,50] 0,1296	1,66 [0,55; 4,96] 0,3676	0,3627
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,40 [0,55; 3,56] 0,6408	1,39 [0,56; 3,47] 0,4794	0,60 [-1,00; 2,20] 0,4545	0,99 [0,38; 2,56] 0,9786	0,9786
Hypästhesie	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,53 [0,72; 8,87] 0,2036	2,49 [0,73; 8,53] 0,1467	1,10 [-0,10; 2,40] 0,0816	1,66 [0,47; 5,87] 0,4287	0,4239
Ischialgie	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,88 [0,62; 5,72] 0,3788	1,86 [0,62; 5,58] 0,2658	0,90 [-0,50; 2,20] 0,2096	1,12 [0,36; 3,47] 0,8474	0,8473
Tremor	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,17 [0,62; 7,64] 0,3343	2,15 [0,62; 7,49] 0,2286	0,90 [-0,40; 2,10] 0,1623	1,58 [0,44; 5,74] 0,4846	0,4805
Somnolenz	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,05 [0,79; 46,60] 0,0765	5,96 [0,78; 45,54] 0,0851	1,20 [0,30; 2,20] 0,0120	6,04 [0,79; 46,41] 0,0842	0,0490
Aufmerksamkeitsstörungen	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,53 [0,71; 43,08] 0,1097	5,44 [0,71; 41,87] 0,1041	1,10 [0,20; 2,10] 0,0201	4,36 [0,56; 34,10] 0,1609	0,1262
Transitorische ischämische Attacke	11/803 (1,4)	NA [50,89; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,63 [0,72; 44,14] 0,1060	5,53 [0,71; 42,85] 0,1016	1,10 [0,20; 2,10] 0,0188	2,84 [0,35; 22,79] 0,3264	0,3055
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Gesamte SOC	305/803 (38,0)	40,51 [33,08; NA]	89/398 (22,4)	NA [33,35; NA]	2,13 [1,62; 2,81] 0,0001	1,70 [1,39; 2,08] 0,0001	15,70 [10,40; 21,00] 0,0001	1,52 [1,20; 1,93] 0,0005	0,0005

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Appetit vermindert	107/803 (13,3)	NA [NA; NA]	36/398 (9,0)	NA [NA; NA]	1,55 [1,04; 2,31] 0,0354	1,48 [1,03; 2,11] 0,0328	4,30 [0,60; 8,00] 0,0214	1,30 [0,89; 1,91] 0,1717	0,1702
Hypercholesterinämie	58/803 (7,2)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	6,25 [2,47; 15,78] 0,0001	5,78 [2,34; 14,25] 0,0001	6,00 [3,90; 8,10] 0,0001	4,33 [1,73; 10,87] 0,0018	0,0006
Hyperglykämie	46/803 (5,7)	NA [NA; NA]	16/398 (4,0)	NA [NA; NA]	1,45 [0,81; 2,59] 0,2637	1,42 [0,81; 2,49] 0,2146	1,70 [-0,80; 4,20] 0,1848	1,19 [0,67; 2,12] 0,5490	0,5483
Hypertriglyzeridämie	39/803 (4,9)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	5,03 [1,79; 14,17] 0,0005	4,84 [1,74; 13,45] 0,0025	3,90 [2,10; 5,60] 0,0001	3,20 [1,13; 9,06] 0,0282	0,0204
Hyperkaliämie	37/803 (4,6)	NA [51,52; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	2,36 [1,09; 5,13] 0,0322	2,29 [1,08; 4,89] 0,0314	2,60 [0,60; 4,60] 0,0109	1,86 [0,86; 4,03] 0,1153	0,1095
Hyperlipidämie	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,40 [0,81; 7,10] 0,1508	2,36 [0,81; 6,89] 0,1154	1,40 [-0,10; 2,80] 0,0620	1,67 [0,56; 5,03] 0,3587	0,3536
Diabetes mellitus	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,26 [0,73; 14,53] 0,1590	3,24 [0,73; 14,40] 0,1217	1,10 [0,00; 2,20] 0,0492	2,48 [0,55; 11,16] 0,2352	0,2197
Dehydration	11/803 (1,4)	NA [51,48; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,77 [0,61; 12,52] 0,2784	2,74 [0,61; 12,36] 0,1885	0,90 [-0,20; 1,90] 0,1075	1,51 [0,32; 7,14] 0,5992	0,5963
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Gesamte SOC	301/803 (37,5)	35,78 [29,63; 43,53]	154/398 (38,7)	21,91 [17,38; 29,90]	0,95 [0,74; 1,21] 0,7132	0,97 [0,83; 1,13] 0,6665	-1,30 [-7,10; 4,60] 0,6680	0,64 [0,52; 0,78] 0,0001	0,0001

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Hämaturie	84/803 (10,5)	NA [NA; NA]	44/398 (11,1)	NA [NA; NA]	0,93 [0,63; 1,37] 0,7934	0,94 [0,67; 1,33] 0,7240	-0,70 [-4,40; 3,10] 0,7263	0,58 [0,40; 0,84] 0,0045	0,0041
Pollakisurie	55/803 (6,8)	NA [53,75; NA]	34/398 (8,5)	NA [NA; NA]	0,78 [0,50; 1,22] 0,3348	0,80 [0,53; 1,20] 0,2803	-1,70 [-5,00; 1,50] 0,2962	0,53 [0,34; 0,83] 0,0058	0,0051
Dysurie	50/803 (6,2)	NA [53,78; NA]	25/398 (6,3)	NA [NA; NA]	0,99 [0,60; 1,63] 1,0000	0,99 [0,62; 1,57] 0,9647	-0,10 [-3,00; 2,80] 0,9647	0,69 [0,42; 1,13] 0,1432	0,1412
Harninkontinenz	49/803 (6,1)	NA [NA; NA]	17/398 (4,3)	NA [NA; NA]	1,46 [0,83; 2,56] 0,2378	1,43 [0,83; 2,45] 0,1945	1,80 [-0,80; 4,40] 0,1655	1,00 [0,57; 1,76] 0,9955	0,9955
Nykturie	46/803 (5,7)	NA [NA; NA]	30/398 (7,5)	NA [NA; NA]	0,75 [0,46; 1,20] 0,2814	0,76 [0,49; 1,19] 0,2295	-1,80 [-4,80; 1,30] 0,2485	0,56 [0,35; 0,90] 0,0158	0,0145
Harnretention	44/803 (5,5)	NA [NA; NA]	40/398 (10,1)	35,48 [35,22; NA]	0,52 [0,33; 0,81] 0,0059	0,54 [0,36; 0,82] 0,0037	-4,60 [-7,90; -1,20] 0,0071	0,34 [0,22; 0,54] 0,0001	0,0001
Hydronephrose	23/803 (2,9)	NA [NA; NA]	22/398 (5,5)	NA [NA; NA]	0,50 [0,28; 0,92] 0,0372	0,52 [0,29; 0,92] 0,0243	-2,70 [-5,20; -0,10] 0,0387	0,35 [0,19; 0,64] 0,0006	0,0004
Harndrang	16/803 (2,0)	NA [52,86; NA]	12/398 (3,0)	NA [NA; NA]	0,65 [0,30; 1,39] 0,3581	0,66 [0,31; 1,38] 0,2674	-1,00 [-3,00; 0,90] 0,2956	0,42 [0,19; 0,93] 0,0331	0,0285
Akute Nierenschädigung	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	0,83 [0,36; 1,90] 0,8002	0,83 [0,37; 1,88] 0,6528	-0,40 [-2,10; 1,30] 0,6626	0,48 [0,20; 1,13] 0,0911	0,0846

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Nierenzyste	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,28 [0,74; 14,54] 0,1586	3,23 [0,73; 14,18] 0,1207	1,10 [0,00; 2,20] 0,0489	2,46 [0,55; 11,13] 0,2408	0,2256
Symptome der unteren Harnwege	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	1,00 [0,34; 2,95] 1,0000	1,00 [0,34; 2,91] 0,9993	0,00 [-1,30; 1,30] 0,9993	0,47 [0,14; 1,50] 0,2008	0,1911
Nephrolithiasis	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,50 [0,54; 11,45] 0,3684	2,47 [0,55; 11,22] 0,2404	0,70 [-0,30; 1,80] 0,1600	1,58 [0,34; 7,34] 0,5595	0,5561
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,50 [0,55; 11,48] 0,3674	2,48 [0,55; 11,22] 0,2396	0,70 [-0,30; 1,80] 0,1593	1,69 [0,36; 7,92] 0,5045	0,4997
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	282/803 (35,1)	35,58 [31,57; 44,72]	75/398 (18,8)	NA [NA; NA]	2,34 [1,75; 3,12] 0,0001	1,86 [1,49; 2,33] 0,0001	16,30 [11,20; 21,30] 0,0001	1,35 [1,04; 1,75] 0,0234	0,0228
Sturz	168/803 (20,9)	55,95 [45,04; 55,95]	38/398 (9,5)	NA [NA; NA]	2,53 [1,74; 3,69] 0,0001	2,20 [1,58; 3,06] 0,0001	11,40 [7,40; 15,50] 0,0001	1,50 [1,04; 2,14] 0,0277	0,0265
Rippenfraktur	56/803 (7,0)	NA [NA; NA]	17/398 (4,3)	NA [NA; NA]	1,68 [0,96; 2,93] 0,0826	1,63 [0,96; 2,75] 0,0705	2,70 [0,00; 5,30] 0,0472	0,87 [0,50; 1,53] 0,6346	0,6344
Kontusion	34/803 (4,2)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	2,85 [1,19; 6,83] 0,0161	2,81 [1,18; 6,67] 0,0196	2,70 [0,90; 4,60] 0,0040	1,77 [0,73; 4,29] 0,2071	0,2012
Risswunde	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,89 [0,62; 5,70] 0,3736	1,87 [0,62; 5,62] 0,2635	0,90 [-0,50; 2,20] 0,2074	1,16 [0,38; 3,59] 0,7928	0,7926

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,93 [0,91; 52,82] 0,0422	6,85 [0,90; 52,15] 0,0631	1,50 [0,40; 2,50] 0,0050	3,12 [0,40; 24,48] 0,2783	0,2535
Arthropodenbiss	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,30 [0,74; 14,72] 0,1567	3,25 [0,74; 14,31] 0,1199	1,10 [0,00; 2,20] 0,0479	2,22 [0,49; 9,99] 0,2979	0,2857
Muskelzerrung	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,60 [0,70; 2,50] 0,0003	NA [NA; NA] NA	0,0272
Knochenkontusion	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,70; 2,30] 0,0005	NA [NA; NA] NA	0,0892
Thoraxverletzung	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,94 [0,65; 13,26] 0,2268	2,93 [0,65; 13,15] 0,1603	1,00 [-0,10; 2,10] 0,0805	1,91 [0,42; 8,60] 0,4008	0,3928
Verletzung der Gliedmaßen	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,37 [0,43; 4,32] 0,8213	1,36 [0,44; 4,23] 0,5954	0,40 [-0,90; 1,60] 0,5746	0,97 [0,30; 3,09] 0,9589	0,9592
Fraktur eines Lendenwirbels	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20 [0,50; 2,00] 0,0015	NA [NA; NA] NA	0,0820
Untersuchungen									
Gesamte SOC	262/803 (32,6)	NA [40,51; NA]	67/398 (16,8)	NA [NA; NA]	2,39 [1,77; 3,24] 0,0001	1,93 [1,52; 2,46] 0,0001	15,70 [10,80; 20,60] 0,0001	1,64 [1,25; 2,15] 0,0004	0,0003
Gewicht erniedrigt	149/803 (18,6)	NA [NA; NA]	26/398 (6,5)	NA [NA; NA]	3,25 [2,10; 5,04] 0,0001	2,83 [1,90; 4,23] 0,0001	12,00 [8,40; 15,60] 0,0001	2,39 [1,57; 3,63] 0,0001	0,0001

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Gewicht erhöht	27/803 (3,4)	NA [NA; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	1,50 [0,70; 3,23] 0,3854	1,49 [0,71; 3,13] 0,2966	1,10 [-0,80; 3,00] 0,2612	1,18 [0,55; 2,53] 0,6711	0,6707
Thyreotropin im Blut erhöht	26/803 (3,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	6,54 [1,55; 27,60] 0,0026	6,41 [1,53; 26,84] 0,0111	2,70 [1,30; 4,10] 0,0002	5,74 [1,36; 24,25] 0,0175	0,0072
Aspartataminotransferase erhöht	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,21 [0,47; 3,15] 0,8978	1,21 [0,47; 3,11] 0,6973	0,30 [-1,20; 1,80] 0,6864	0,96 [0,37; 2,49] 0,9260	0,9267
Alaninaminotransferase erhöht	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	0,96 [0,38; 2,41] 1,0000	0,96 [0,39; 2,39] 0,9346	-0,10 [-1,60; 1,50] 0,9347	0,80 [0,32; 1,99] 0,6263	0,6255
Kreatinin im Blut erhöht	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	11/398 (2,8)	NA [NA; NA]	0,58 [0,26; 1,31] 0,2678	0,59 [0,26; 1,30] 0,1893	-1,10 [-3,00; 0,70] 0,2230	0,39 [0,17; 0,90] 0,0274	0,0226
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	248/803 (30,9)	50,89 [44,02; NA]	85/398 (21,4)	36,04 [36,04; NA]	1,65 [1,24; 2,19] 0,0006	1,45 [1,17; 1,79] 0,0008	9,50 [4,40; 14,70] 0,0003	1,14 [0,89; 1,47] 0,2955	0,2948
Dyspnoe	76/803 (9,5)	NA [NA; NA]	18/398 (4,5)	NA [36,04; NA]	2,20 [1,30; 3,73] 0,0029	2,09 [1,27; 3,44] 0,0039	4,90 [2,00; 7,80] 0,0008	1,54 [0,92; 2,59] 0,1033	0,1003
Husten	67/803 (8,3)	NA [51,19; NA]	28/398 (7,0)	NA [NA; NA]	1,21 [0,76; 1,91] 0,4976	1,19 [0,78; 1,81] 0,4255	1,30 [-1,80; 4,50] 0,4109	0,89 [0,56; 1,39] 0,6002	0,6000
Epistaxis	25/803 (3,1)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	2,10 [0,86; 5,18] 0,1351	2,07 [0,86; 5,01] 0,1066	1,60 [-0,10; 3,30] 0,0626	1,74 [0,71; 4,26] 0,2268	0,2211

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Schmerzen im Oropharynx	23/803 (2,9)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	1,64 [0,69; 3,88] 0,3496	1,61 [0,70; 3,72] 0,2608	1,10 [-0,60; 2,80] 0,2177	1,36 [0,58; 3,20] 0,4815	0,4797
Rhinorrhoe	16/803 (2,0)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,03 [0,67; 6,14] 0,2970	2,00 [0,68; 5,93] 0,2107	1,00 [-0,40; 2,40] 0,1521	1,66 [0,55; 4,98] 0,3671	0,3620
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	0,92 [0,36; 2,33] 1,0000	0,92 [0,37; 2,29] 0,8633	-0,10 [-1,70; 1,40] 0,8651	0,55 [0,21; 1,42] 0,2174	0,2113
Belastungsdyspnoe	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,02 [0,56; 7,21] 0,4168	2,00 [0,57; 7,05] 0,2819	0,70 [-0,40; 1,90] 0,2183	1,15 [0,31; 4,27] 0,8342	0,8341
Nasenverstopfung	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	0,82 [0,30; 2,29] 0,8961	0,83 [0,30; 2,26] 0,7122	-0,30 [-1,70; 1,20] 0,7202	0,56 [0,20; 1,59] 0,2786	0,2728
Husten mit Auswurf	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	1,66 [0,46; 6,07] 0,6495	1,66 [0,46; 6,05] 0,4416	0,50 [-0,70; 1,60] 0,3972	0,89 [0,23; 3,46] 0,8684	0,8683
Psychiatrische Erkrankungen									
Gesamte SOC	154/803 (19,2)	NA [NA; NA]	55/398 (13,8)	NA [NA; NA]	1,47 [1,05; 2,06] 0,0264	1,38 [1,04; 1,83] 0,0253	5,30 [0,90; 9,60] 0,0171	1,15 [0,84; 1,56] 0,3883	0,3875
Schlaflosigkeit	58/803 (7,2)	NA [NA; NA]	21/398 (5,3)	NA [NA; NA]	1,40 [0,83; 2,34] 0,2473	1,37 [0,84; 2,22] 0,2055	1,90 [-0,90; 4,80] 0,1794	1,13 [0,68; 1,86] 0,6460	0,6457
Angst	33/803 (4,1)	NA [NA; NA]	12/398 (3,0)	NA [NA; NA]	1,38 [0,70; 2,70] 0,4412	1,36 [0,71; 2,62] 0,3503	1,10 [-1,10; 3,30] 0,3226	1,13 [0,58; 2,19] 0,7290	0,7288

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Depression	32/803 (4,0)	NA [NA; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	1,80 [0,85; 3,81] 0,1610	1,76 [0,85; 3,65] 0,1275	1,70 [-0,30; 3,70] 0,0891	1,43 [0,68; 3,02] 0,3495	0,3468
Depressive Verstimmung	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	0,99 [0,34; 2,93] 1,0000	0,99 [0,34; 2,89] 0,9915	0,00 [-1,30; 1,30] 0,9915	0,81 [0,27; 2,38] 0,6976	0,6971
Herzerkrankungen									
Gesamte SOC	119/803 (14,8)	NA [NA; NA]	35/398 (8,8)	NA [NA; NA]	1,82 [1,22; 2,71] 0,0033	1,69 [1,18; 2,42] 0,0039	6,10 [2,40; 9,80] 0,0013	1,15 [0,78; 1,69] 0,4815	0,4811
Vorhofflimmern	31/803 (3,9)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,98 [0,90; 4,34] 0,1135	1,93 [0,90; 4,16] 0,0920	1,90 [0,00; 3,80] 0,0554	1,13 [0,51; 2,51] 0,7717	0,7715
Palpitationen	16/803 (2,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00 [1,00; 3,00] 0,0001	NA [NA; NA] NA	0,0171
Angina pectoris	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,26 [0,73; 14,52] 0,1599	3,23 [0,73; 14,20] 0,1215	1,10 [0,00; 2,20] 0,0495	2,70 [0,60; 12,04] 0,1932	0,1756
Herzinsuffizienz	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20 [0,50; 2,00] 0,0014	NA [NA; NA] NA	0,0823
Tachykardie	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,05 [0,65; 39,45] 0,1505	5,01 [0,64; 39,33] 0,1255	1,00 [0,10; 1,90] 0,0317	3,83 [0,49; 30,14] 0,2025	0,1706

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Gesamte SOC	117/803 (14,6)	52,30 [51,52; 55,20]	34/398 (8,5)	NA [NA; NA]	1,83 [1,22; 2,74] 0,0035	1,70 [1,18; 2,43] 0,0041	6,00 [2,30; 9,60] 0,0014	1,15 [0,78; 1,70] 0,4894	0,4888
Anämie	75/803 (9,3)	52,30 [51,52; NA]	17/398 (4,3)	NA [NA; NA]	2,31 [1,34; 3,98] 0,0019	2,19 [1,31; 3,65] 0,0028	5,10 [2,20; 7,90] 0,0004	1,43 [0,83; 2,44] 0,1983	0,1957
Neutropenie	15/803 (1,9)	55,20 [55,20; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,87 [0,62; 5,65] 0,3773	1,86 [0,62; 5,59] 0,2656	0,90 [-0,50; 2,20] 0,2104	1,26 [0,41; 3,94] 0,6873	0,6865
Lymphopenie	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,21 [0,72; 14,39] 0,1725	3,16 [0,72; 13,95] 0,1288	1,10 [0,00; 2,20] 0,0542	2,15 [0,48; 9,68] 0,3200	0,3087
Leukopenie	12/803 (1,5)	55,20 [55,20; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,02 [0,79; 46,11] 0,0768	5,97 [0,78; 45,63] 0,0852	1,20 [0,30; 2,20] 0,0121	3,86 [0,49; 30,42] 0,1994	0,1675
Thrombozytopenie	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	1,83 [0,51; 6,59] 0,5258	1,82 [0,51; 6,52] 0,3550	0,60 [-0,60; 1,80] 0,2997	1,18 [0,32; 4,39] 0,8005	0,8002
Augenerkrankungen									
Gesamte SOC	99/803 (12,3)	NA [51,98; NA]	35/398 (8,8)	NA [NA; NA]	1,47 [0,98; 2,21] 0,0735	1,41 [0,98; 2,03] 0,0651	3,60 [0,00; 7,20] 0,0488	1,01 [0,69; 1,50] 0,9399	0,9397
Katarakt	27/803 (3,4)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,70 [0,77; 3,79] 0,2517	1,68 [0,77; 3,66] 0,1922	1,40 [-0,50; 3,20] 0,1502	0,99 [0,44; 2,24] 0,9885	0,9885

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Sehen verschwommen	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	1,40 [0,50; 3,91] 0,7132	1,39 [0,50; 3,83] 0,5252	0,50 [-0,90; 1,90] 0,4999	1,23 [0,44; 3,43] 0,6965	0,6960
Trockenes Auge	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,00 [0,56; 7,11] 0,4186	1,99 [0,56; 7,02] 0,2839	0,70 [-0,50; 1,90] 0,2214	1,50 [0,42; 5,40] 0,5323	0,5292
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)									
Gesamte SOC	97/803 (12,1)	NA [NA; NA]	25/398 (6,3)	NA [NA; NA]	2,06 [1,30; 3,25] 0,0017	1,92 [1,26; 2,94] 0,0024	5,80 [2,50; 9,10] 0,0005	1,21 [0,77; 1,90] 0,4154	0,4146
Basalzellkarzinom	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,59 [0,63; 4,00] 0,4460	1,57 [0,63; 3,91] 0,3282	0,90 [-0,70; 2,50] 0,2876	0,97 [0,38; 2,48] 0,9474	0,9478
Seborrhoische Keratose	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,02 [0,67; 13,56] 0,2097	2,99 [0,67; 13,34] 0,1504	1,00 [-0,10; 2,10] 0,0727	1,96 [0,43; 9,05] 0,3872	0,3785
Plattenepithelkarzinom	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,01 [0,78; 46,12] 0,0776	5,94 [0,78; 45,50] 0,0861	1,20 [0,30; 2,20] 0,0123	3,08 [0,39; 24,03] 0,2838	0,2596
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									
Gesamte SOC	83/803 (10,3)	NA [NA; NA]	35/398 (8,8)	NA [NA; NA]	1,20 [0,79; 1,82] 0,4472	1,18 [0,81; 1,72] 0,3885	1,60 [-1,90; 5,10] 0,3740	0,86 [0,57; 1,28] 0,4545	0,4540
Gynäkomastie	33/803 (4,1)	NA [NA; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	1,88 [0,88; 3,99] 0,1298	1,82 [0,89; 3,75] 0,1036	1,90 [-0,10; 3,80] 0,0671	1,35 [0,64; 2,86] 0,4257	0,4238

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Beckenschmerz	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	0,62 [0,24; 1,58] 0,4444	0,62 [0,25; 1,58] 0,3210	-0,70 [-2,30; 0,80] 0,3521	0,39 [0,15; 1,03] 0,0585	0,0504
Endokrine Erkrankungen									
Gesamte SOC	65/803 (8,1)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	4,37 [2,06; 9,22] 0,0001	4,04 [1,96; 8,32] 0,0001	6,10 [3,80; 8,40] 0,0001	3,13 [1,49; 6,54] 0,0025	0,0014
Hypothyreose	58/803 (7,2)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	6,24 [2,47; 15,73] 0,0001	5,77 [2,34; 14,22] 0,0001	6,00 [3,90; 8,10] 0,0001	4,42 [1,77; 11,07] 0,0015	0,0005
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths									
Gesamte SOC	56/803 (7,0)	NA [NA; NA]	13/398 (3,3)	NA [NA; NA]	2,22 [1,20; 4,09] 0,0099	2,14 [1,19; 3,88] 0,0116	3,70 [1,20; 6,20] 0,0033	1,59 [0,86; 2,92] 0,1372	0,1338
Vertigo	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	2,11 [0,79; 5,62] 0,1794	2,09 [0,79; 5,49] 0,1359	1,40 [-0,20; 2,90] 0,0856	1,56 [0,58; 4,20] 0,3742	0,3698
Oherschmerzen	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,50 [0,55; 11,48] 0,3643	2,48 [0,55; 11,25] 0,2377	0,70 [-0,30; 1,80] 0,1577	1,63 [0,35; 7,63] 0,5376	0,5337
Leber- und Gallenerkrankungen									
Gesamte SOC	32/803 (4,0)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	2,28 [1,00; 5,20] 0,0543	2,24 [1,00; 5,00] 0,0490	2,20 [0,30; 4,10] 0,0213	1,74 [0,76; 3,97] 0,1903	0,1848
Cholelithiasis	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,02 [0,57; 7,17] 0,4153	2,00 [0,57; 7,04] 0,2806	0,80 [-0,40; 1,90] 0,2178	1,60 [0,45; 5,70] 0,4712	0,4673

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT ^e				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erkrankungen des Immunsystems									
Gesamte SOC	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	1,05 [0,47; 2,35] 1,0000	1,05 [0,48; 2,31] 0,8954	0,10 [-1,70; 1,90] 0,8944	0,75 [0,34; 1,69] 0,4885	0,4872
Jahreszeitbedingte Allergie	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	1,67 [0,45; 6,15] 0,6448	1,67 [0,46; 6,03] 0,4373	0,50 [-0,60; 1,60] 0,3929	1,25 [0,34; 4,62] 0,7324	0,7319
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen									
Gesamte SOC	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,51 [0,48; 4,72] 0,6709	1,50 [0,49; 4,64] 0,4780	0,50 [-0,80; 1,80] 0,4440	0,96 [0,30; 3,07] 0,9478	0,9482
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Safety-Population</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>Quelle: (3)</p>									

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich innerhalb der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Obstipation* (HR=0,69 [0,49; 0,97] p=0,0311) sowie *Schmerzen Oberbauch* (HR=0,61 [0,39; 0,96] p=0,0328).

In der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=1,21 [1,00; 1,45] p=0,0454). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Ermüdung* (HR=1,40 [1,09; 1,79] p=0,0075) sowie *Fieber* (HR=3,92 [1,40; 10,99] p=0,0094).

Innerhalb der *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* ergeben sich zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen signifikante Unterschiede hinsichtlich folgender PT: *Arthralgie* (HR=1,74 [1,19; 2,54] p=0,0046) sowie *Rückenschmerzen* (HR=0,71 [0,52; 0,98] p=0,0360).

Innerhalb der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* ergibt sich zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT: *Harnwegsinfektion* (HR=0,62 [0,42; 0,92] p=0,0185).

In der *SOC Gefäßerkrankungen* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=1,31 [1,06; 1,61] p=0,0124). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Hitzewallung* (HR=1,61 [1,10; 2,36] p=0,0148).

In der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Analyse (HR=2,47 [1,90; 3,21] p=0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Ausschlag* (HR=2,93 [1,67; 5,15] p=0,0002), *Pruritus* (HR=3,96 [1,70; 9,23] p=0,0015), *Ausschlag makulo-papulös* (HR=10,40 [2,52; 42,96] p=0,0012), *Alopezie* (HR=4,58 [1,39; 15,04] p=0,0122) sowie *Ausschlag generalisiert* (HR=9,36 [1,25; 69,93] p=0,0293).

In der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Analyse (HR=1,54 [1,22; 1,94] p=0,0003). Innerhalb der SOC ergibt sich zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT: *Geschmacksstörung* (HR=4,66 [2,01; 10,80] p=0,0003).

In der *SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=1,52 [1,20; 1,93] p=0,0005). Innerhalb der SOC zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen

signifikante Unterschiede hinsichtlich folgender PT: *Hypercholesterinämie* (HR=4,33 [1,73; 10,87] p=0,0018) sowie *Hypertriglyzeridämie* (HR=3,20 [1,13; 9,06] p=0,0282).

Es zeigt sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in der *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* (HR=0,64 [0,52; 0,78] 0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen signifikante Unterschiede hinsichtlich folgender PT: *Harnretention* (HR=0,34 [0,22; 0,54] 0,0001), *Hydronephrose* (HR=0,35 [0,19; 0,64] p=0,0006), *Hämaturie* (HR=0,58 [0,40; 0,84] p=0,0045), *Pollakisurie* (HR=0,53 [0,34; 0,83] p=0,0058), *Nykturie* (HR=0,56 [0,35; 0,90] p=0,0158) sowie *Harndrang* (HR=0,42 [0,19; 0,93] p=0,0331).

In der *SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=1,35 [1,04; 1,75] p=0,0234). Innerhalb der SOC zeigt sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT: *Sturz* (HR=1,50 [1,04; 2,14] p=0,0277).

In der *SOC Untersuchungen* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=1,64 [1,25; 2,15] p=0,0004). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Gewicht erniedrigt* (HR=2,39 [1,57; 3,63] 0,0001), *Thyreotropin im Blut erhöht* (HR=5,74 [1,36; 24,25] p=0,0175) sowie *Kreatinin im Blut erhöht* (HR=0,39 [0,17; 0,90] p=0,0274).

In der *SOC Endokrine Erkrankungen* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=3,13 [1,49; 6,54] p=0,0025). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Hypothyreose* (HR=4,42 [1,77; 11,07] p=0,0015).

Für die zweite Interimsanalyse zeigen die Abbildung 4-154 bis Abbildung 4-189 die zu den zeitadjustierten Analysen der SOC und PT korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven.

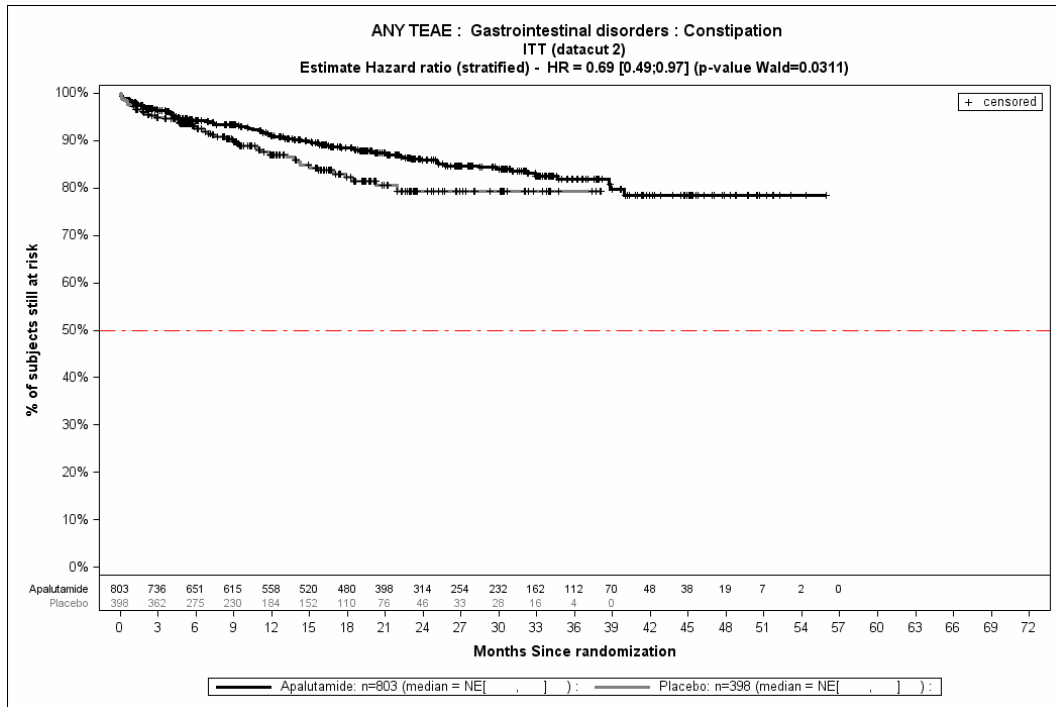


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Obstipation aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

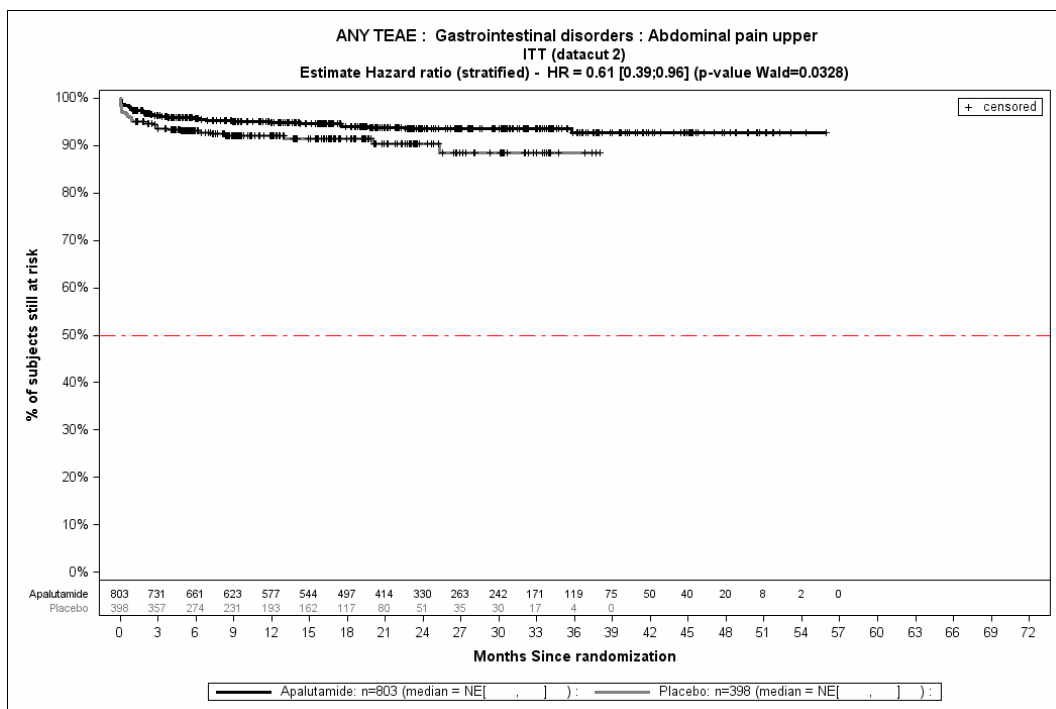


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Schmerzen Oberbauch aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

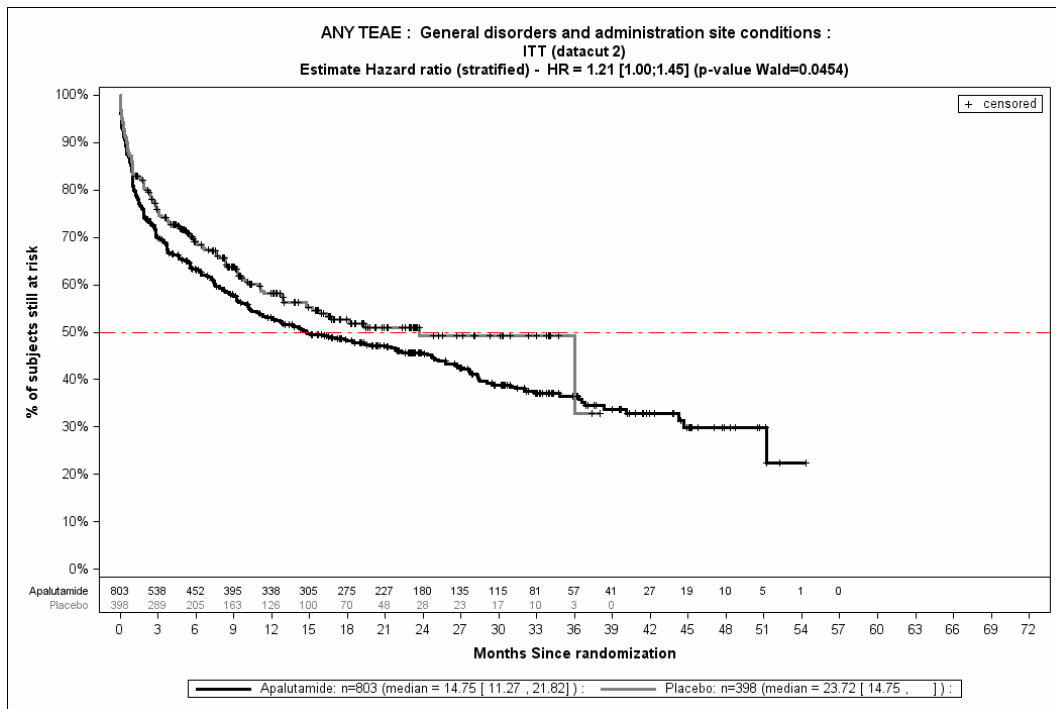


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

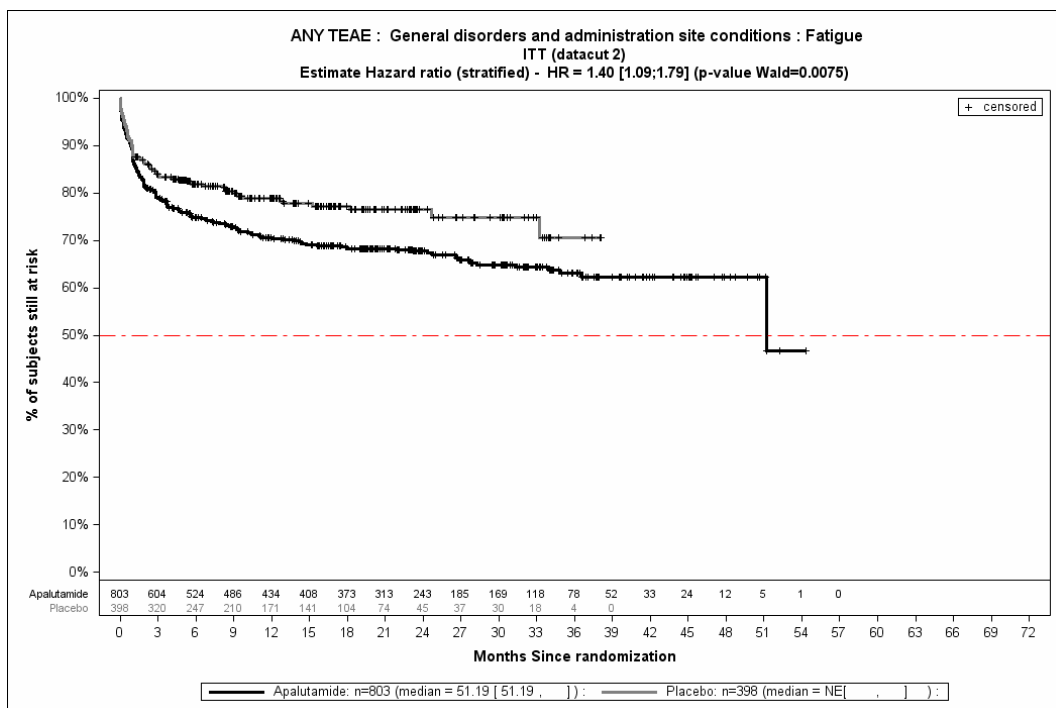


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ermüdung aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

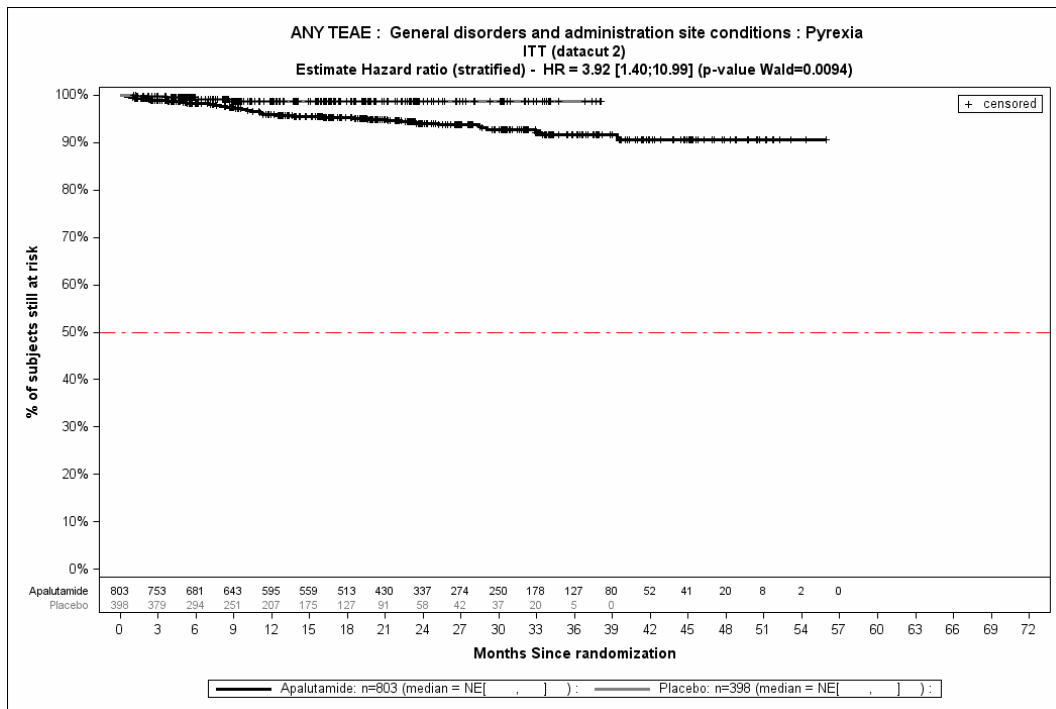


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Fieber aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

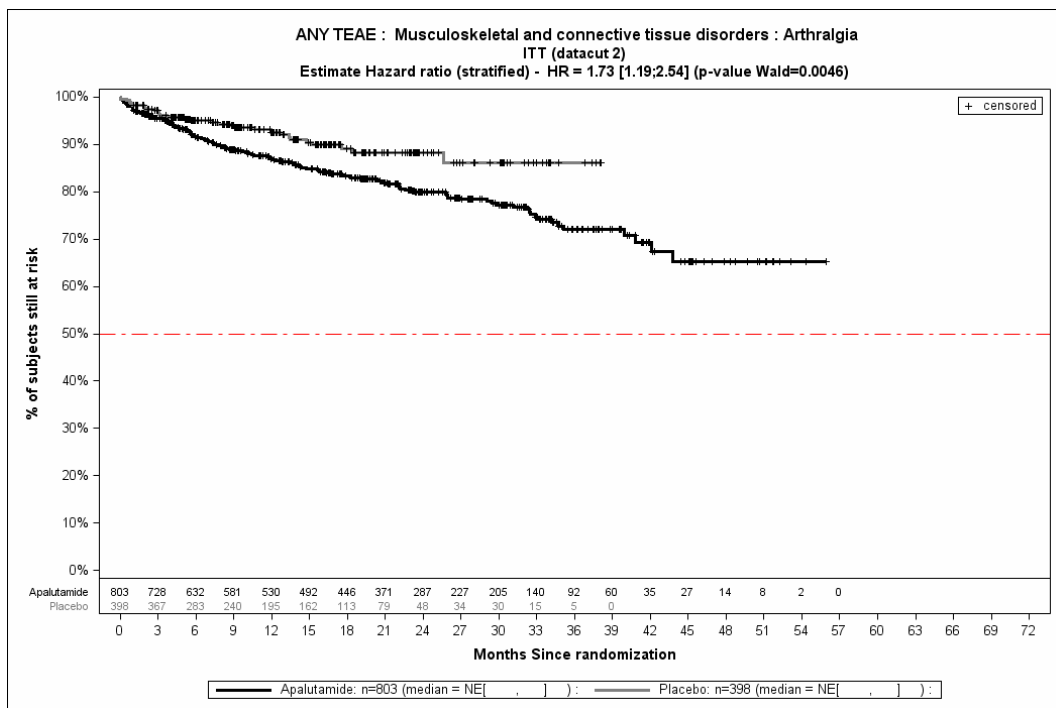


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Arthralgie aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

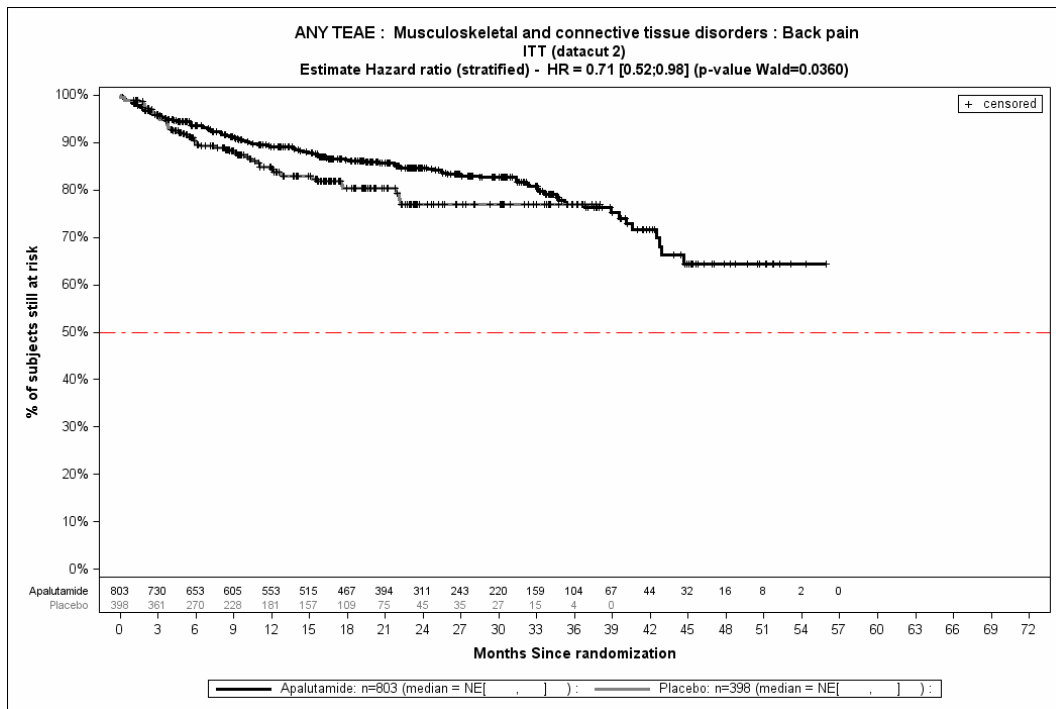


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Rückenschmerzen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

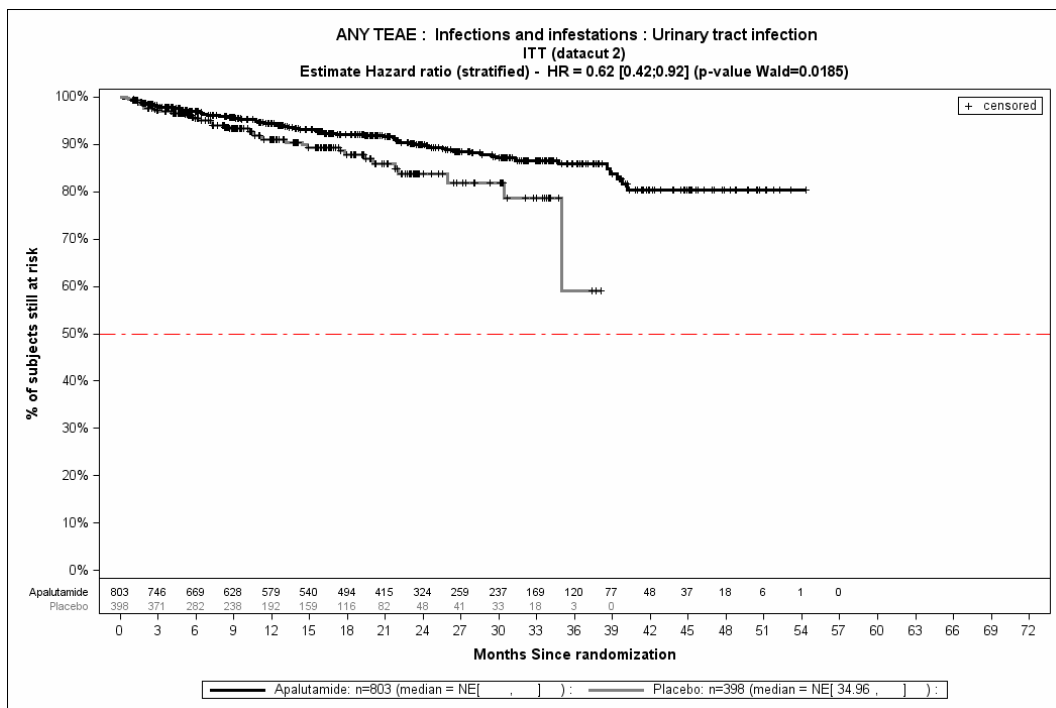


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Harnwegsinfektion aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

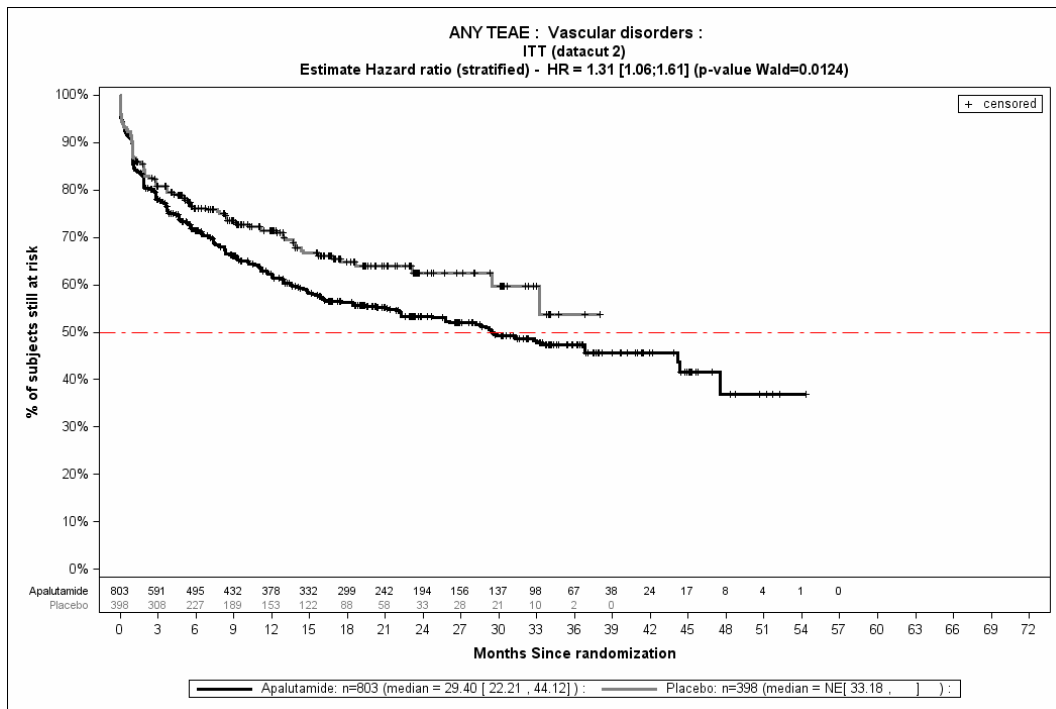


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Gefäßerkrankungen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

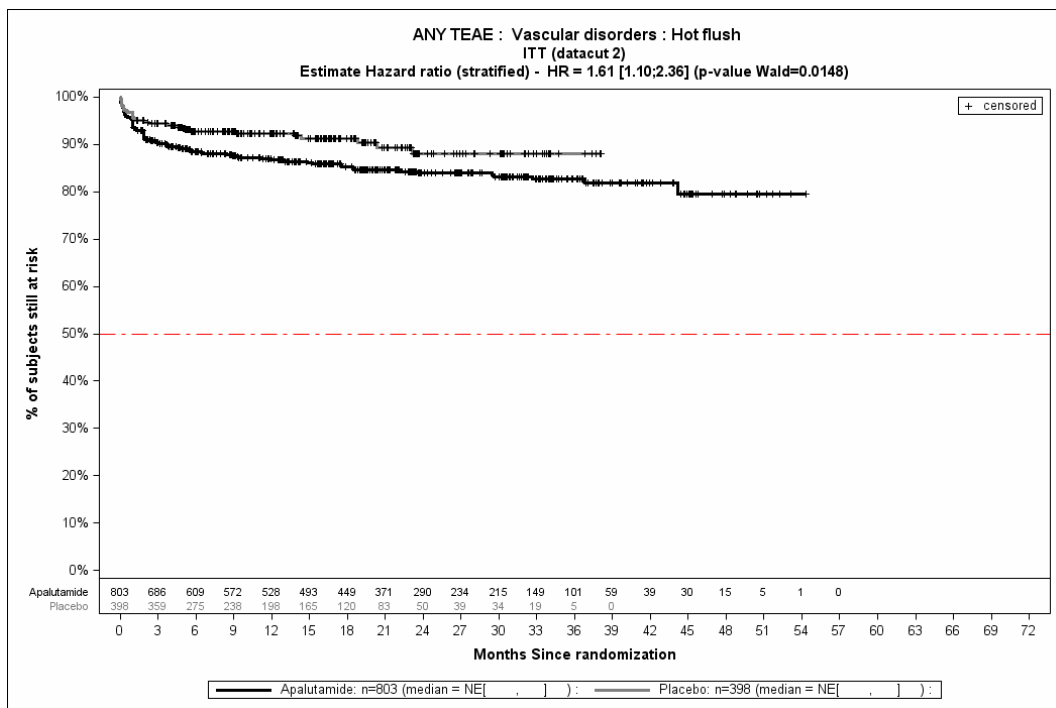


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hitzewallung aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

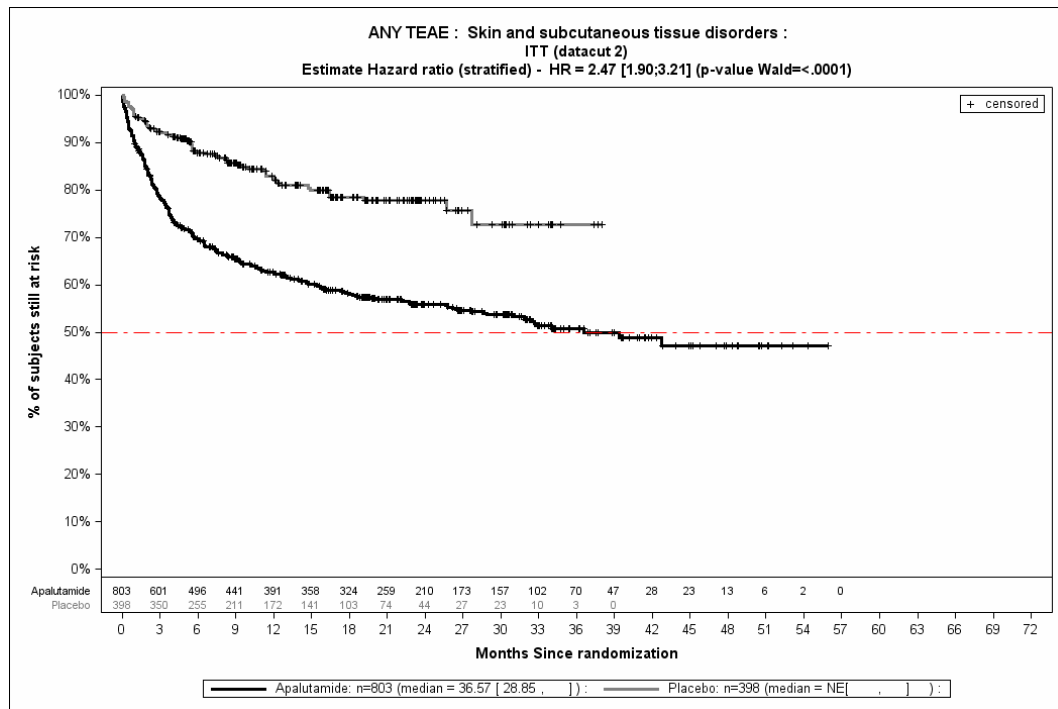


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse
Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

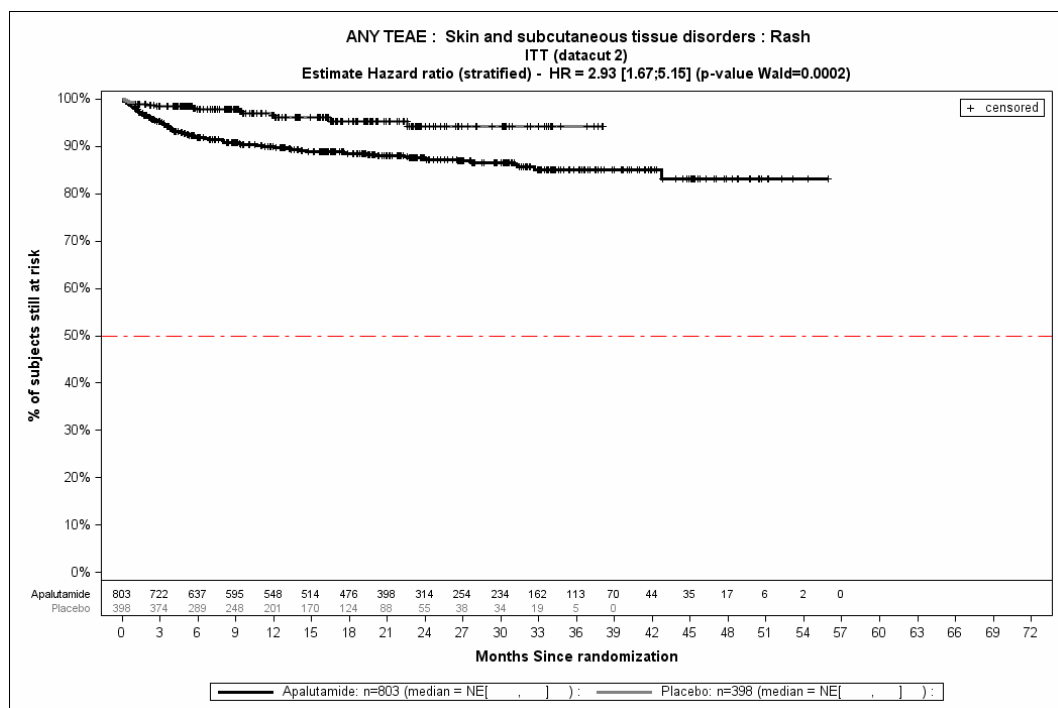


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ausschlag aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse
Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

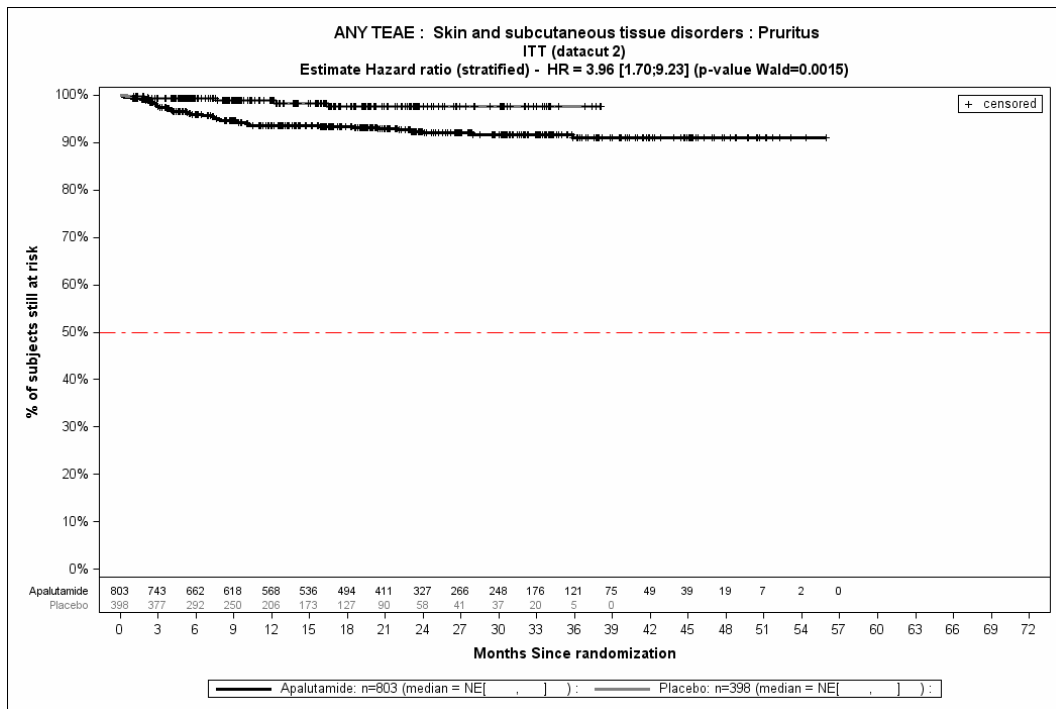


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Pruritus aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

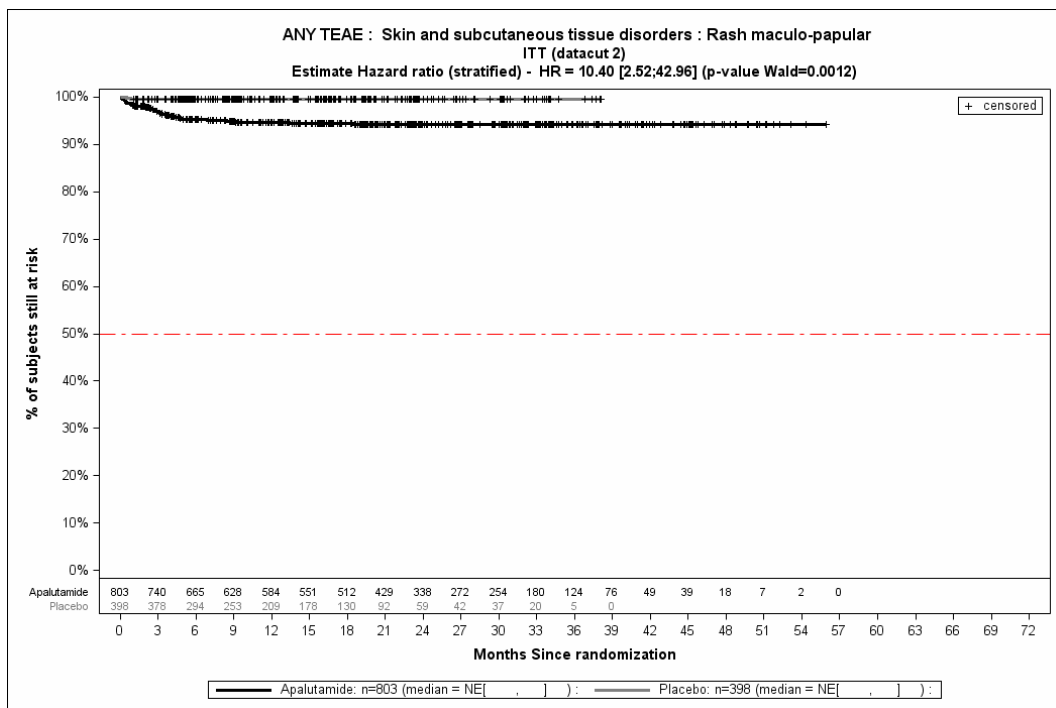


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ausschlag makulo-papulös aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

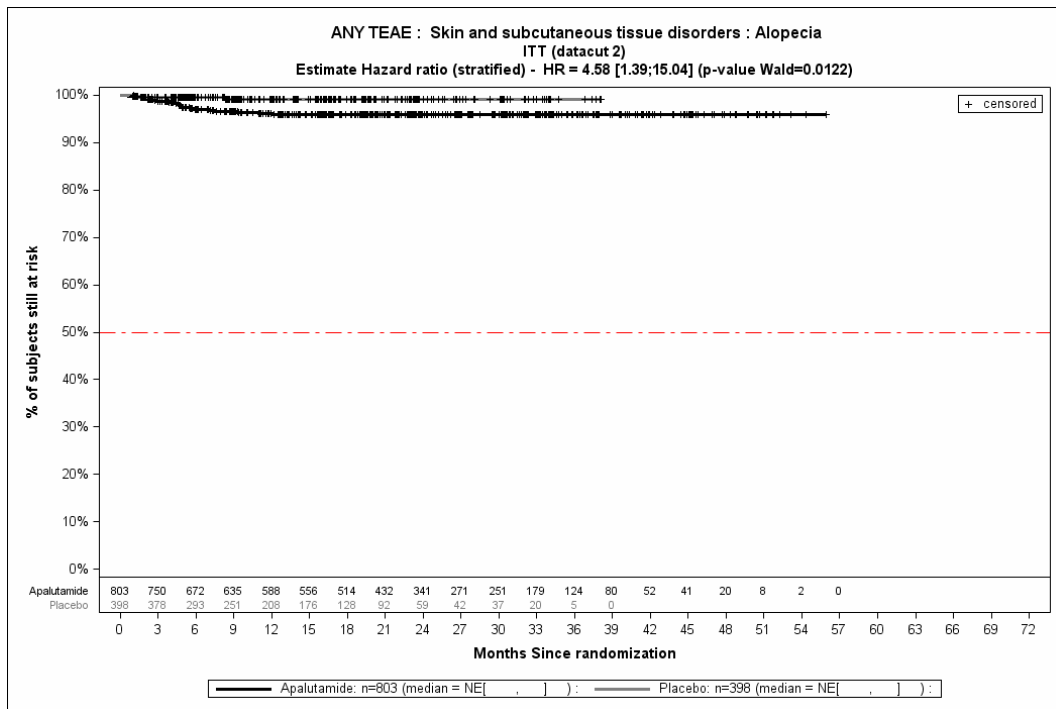


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Alopecie aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

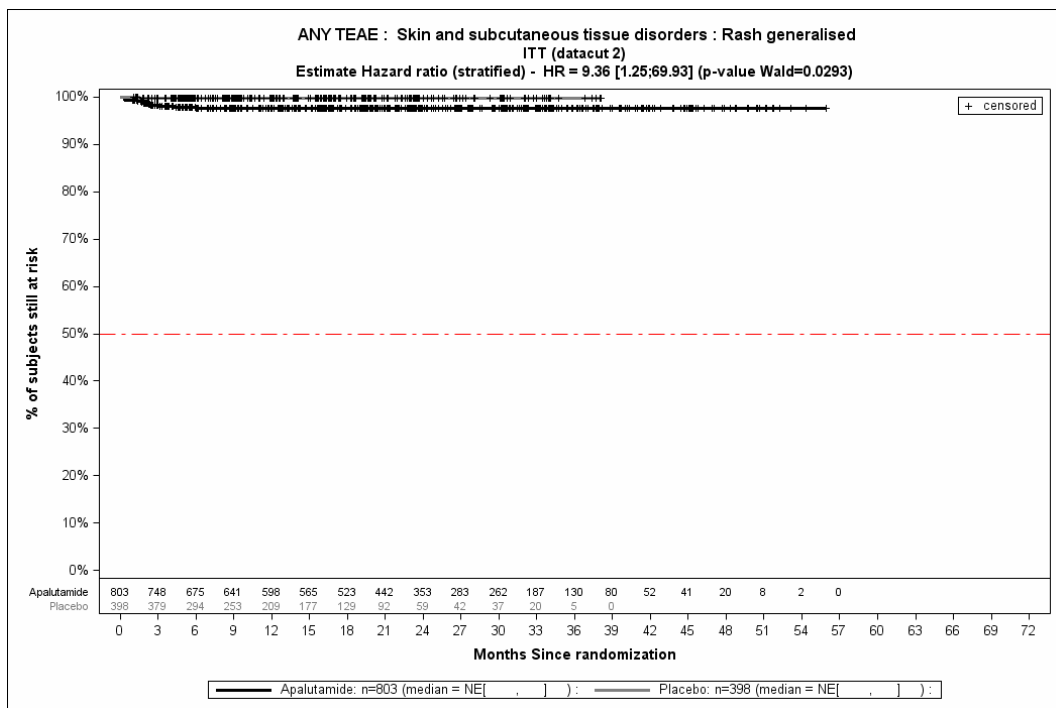


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ausschlag generalisiert aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

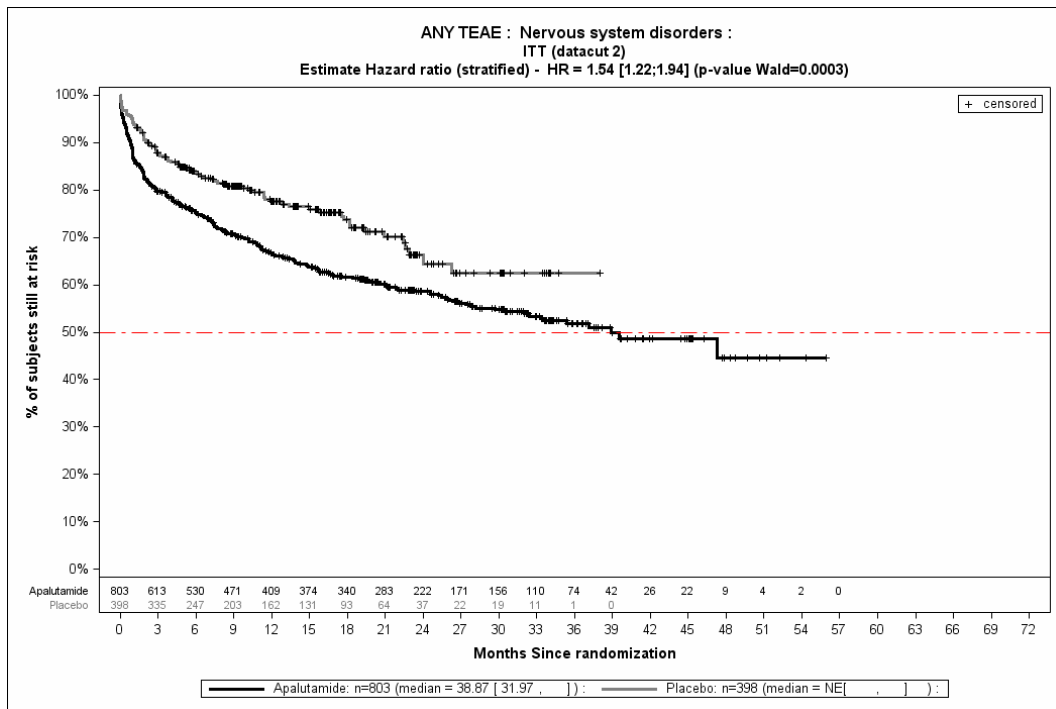


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

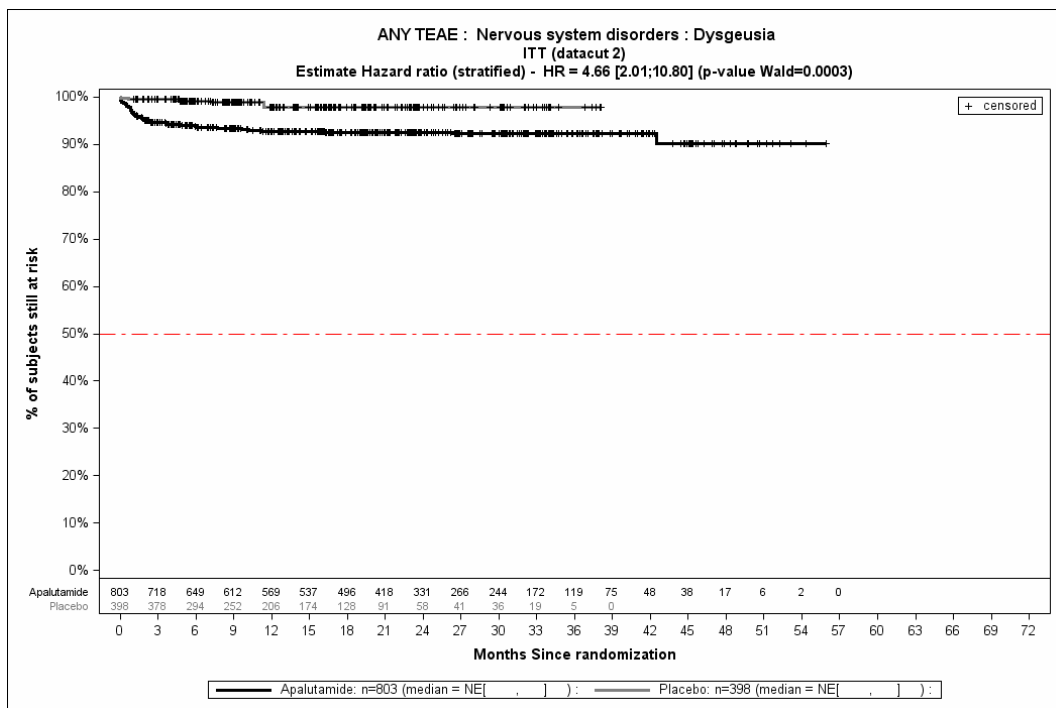


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Geschmacksstörung aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

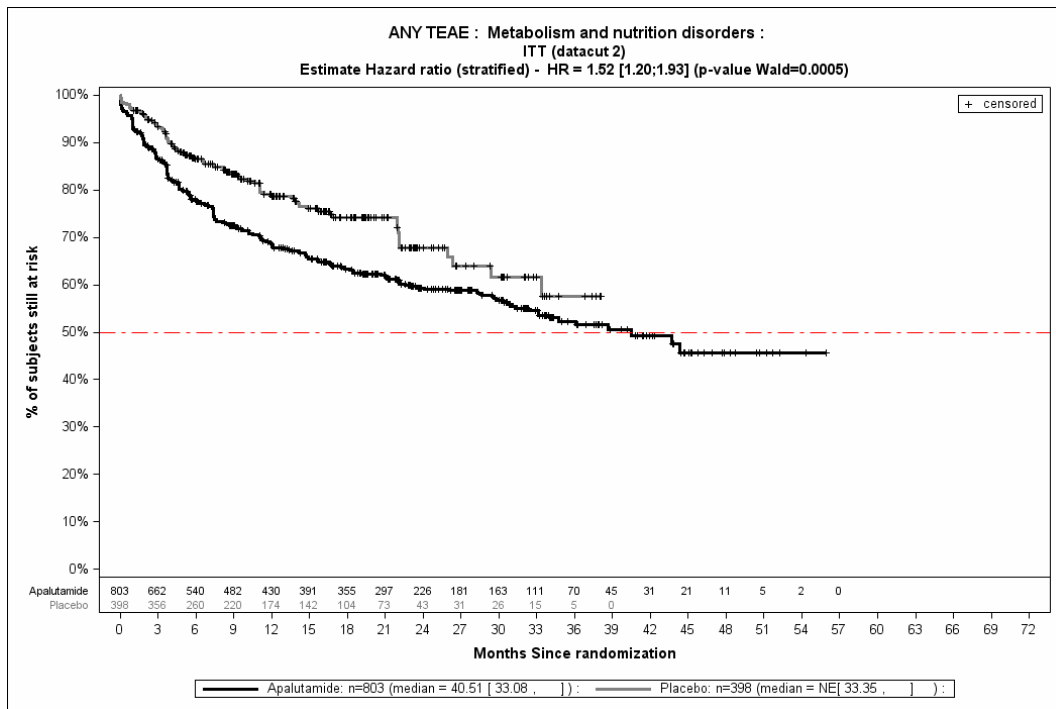


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse
Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

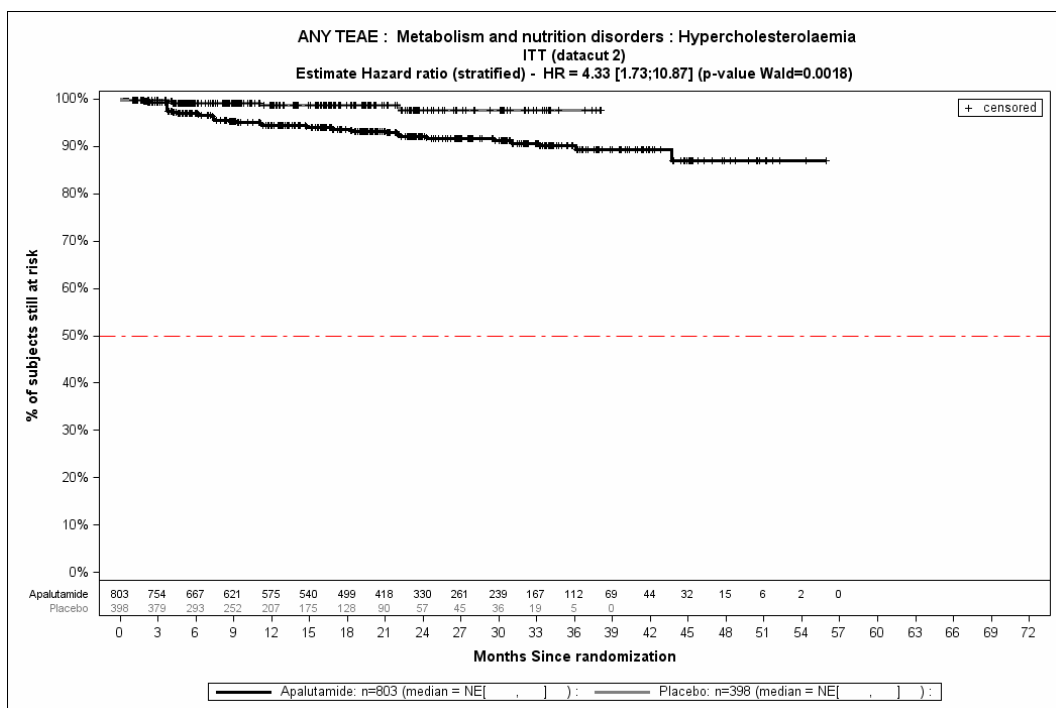


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hypercholesterinämie aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse
Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

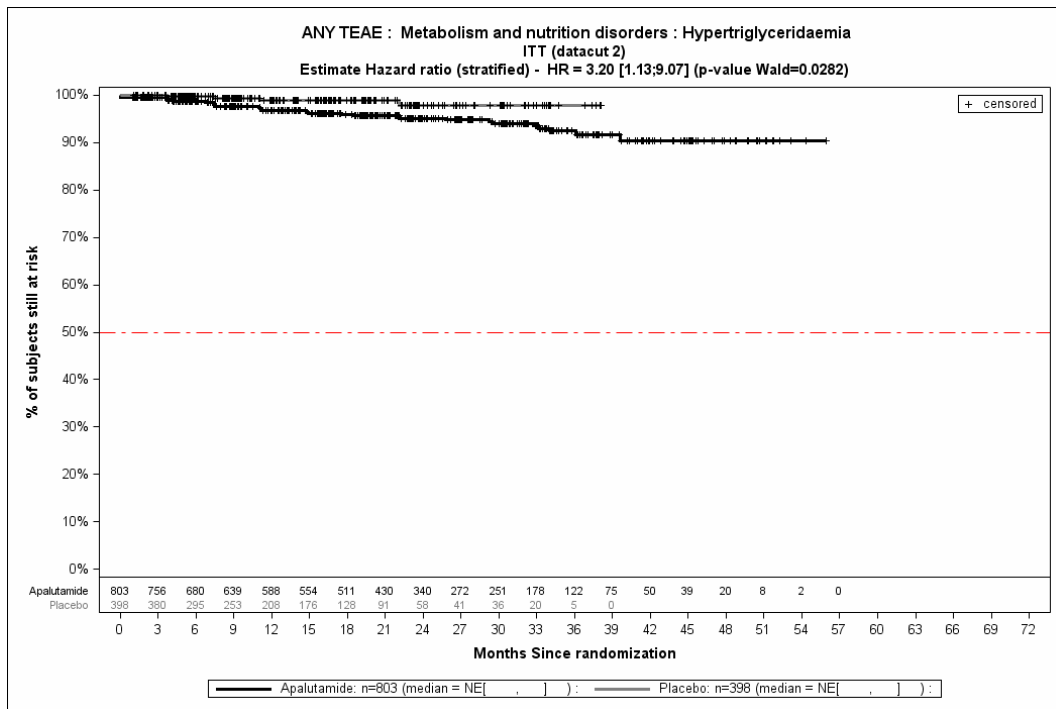


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hypertriglyceridämie aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

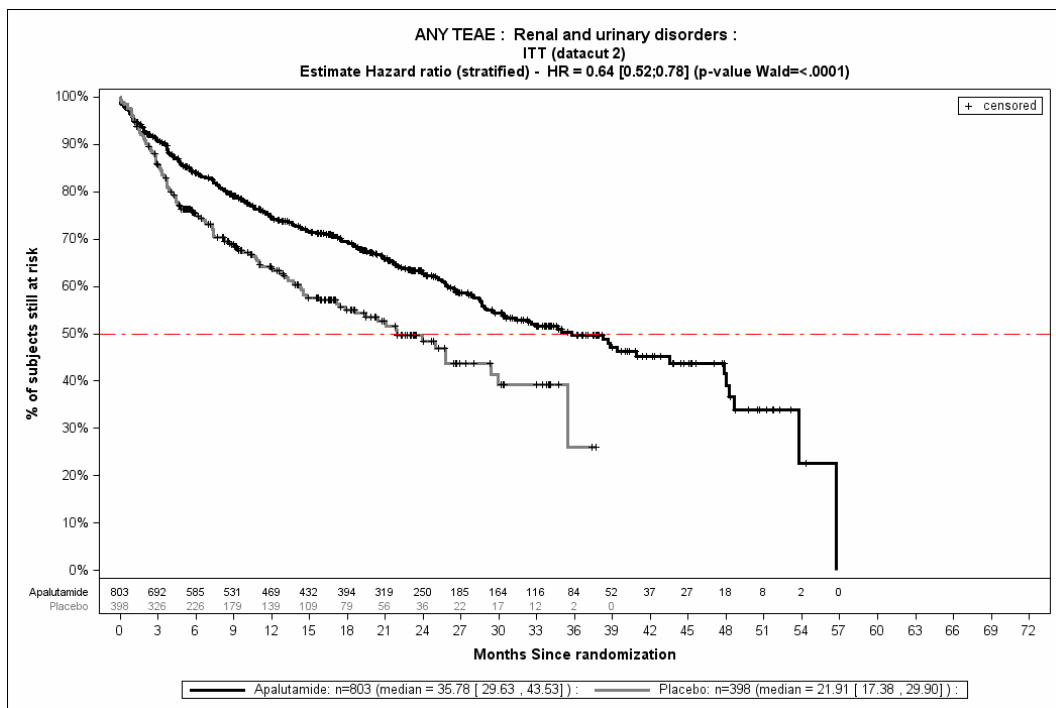


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

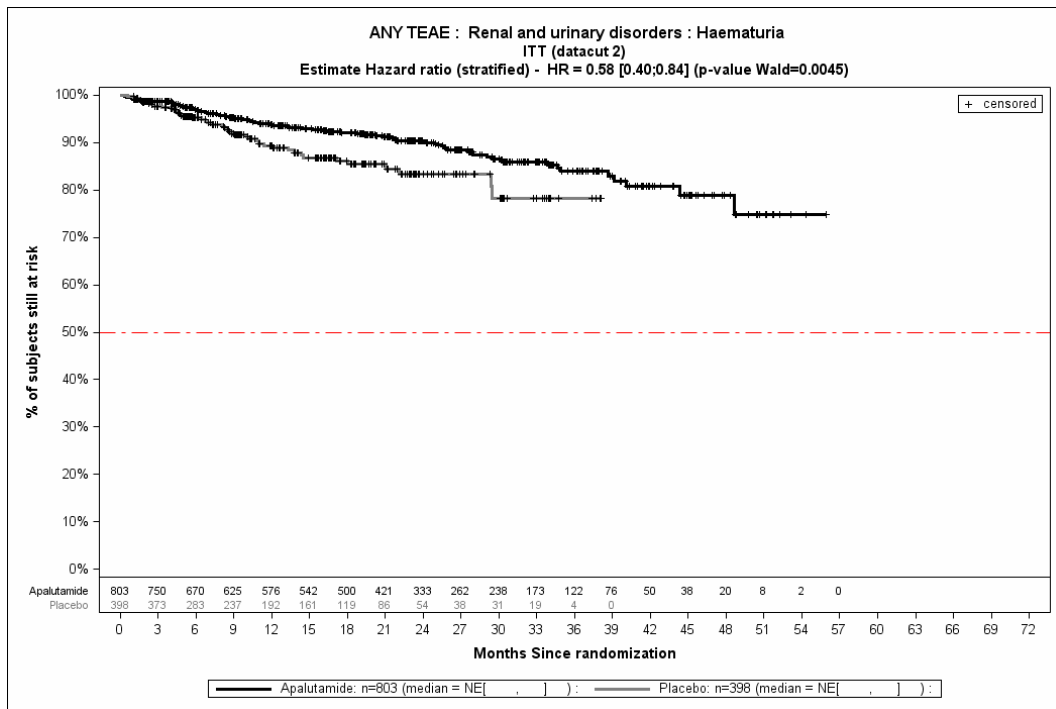


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hämaturie aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

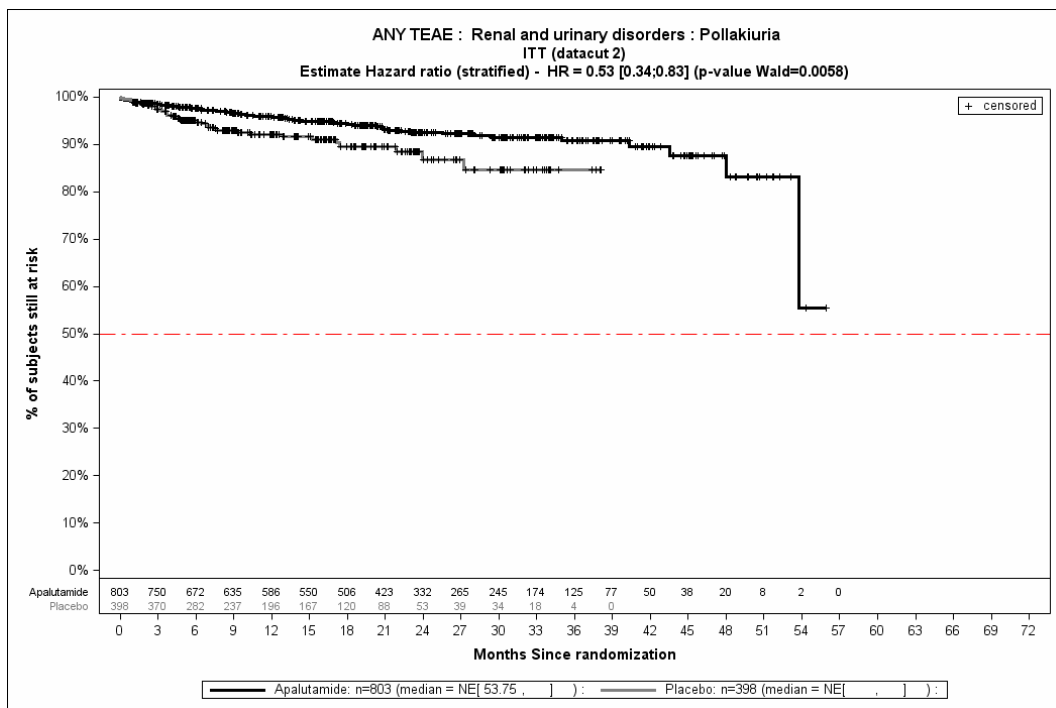


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Pollakisurie aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

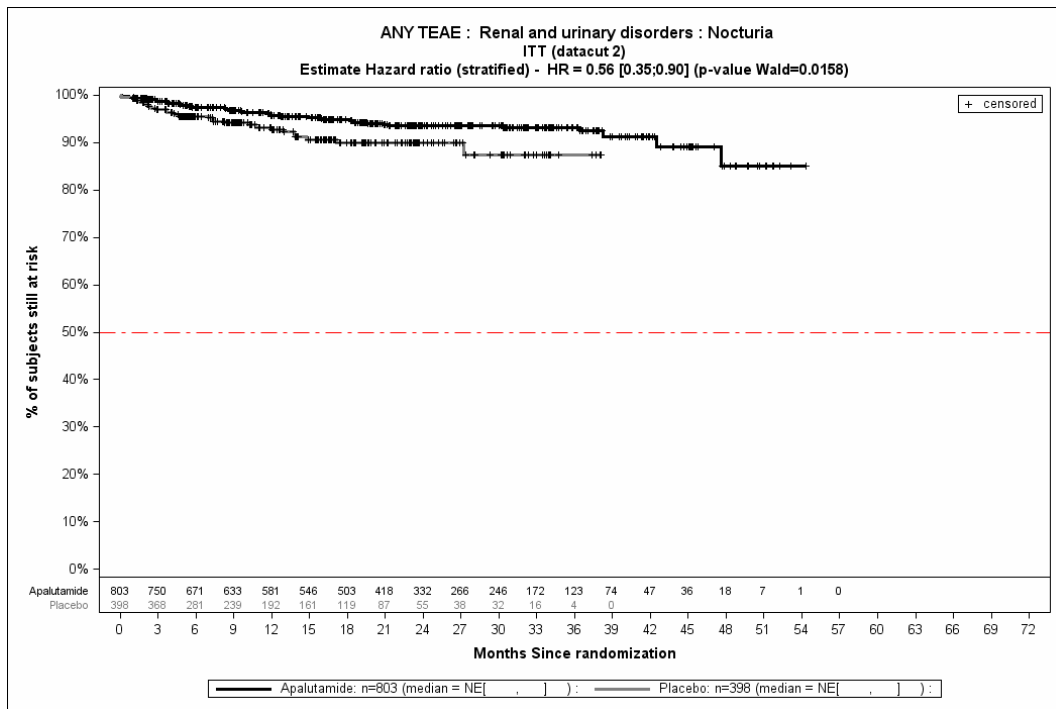


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Nykturie aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

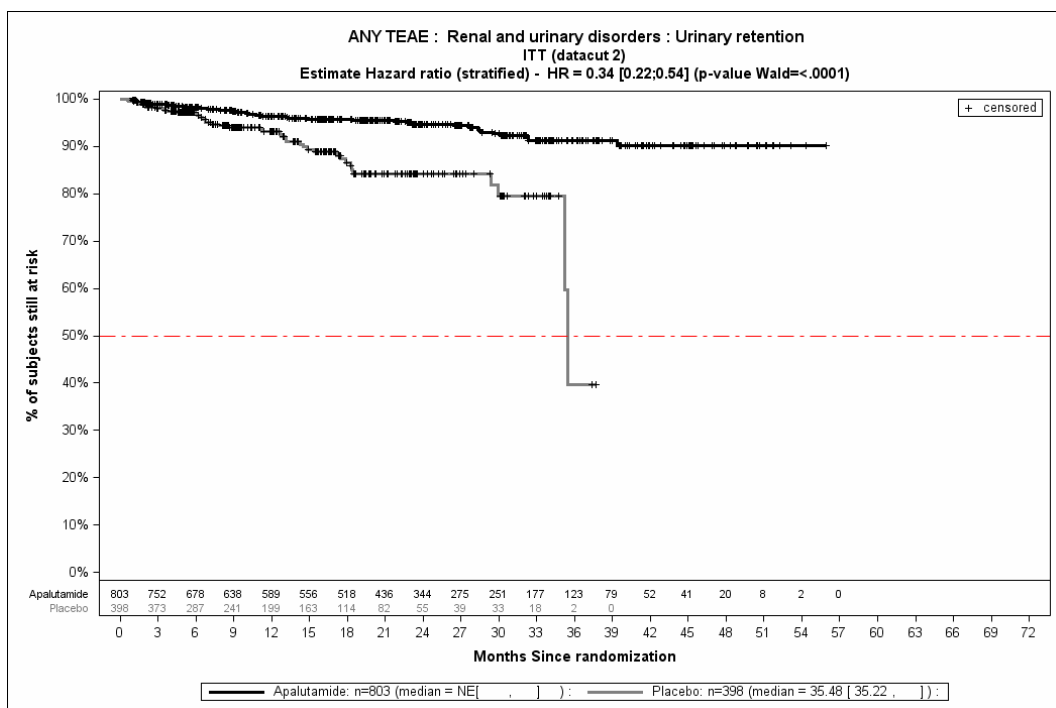


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Harnretention aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

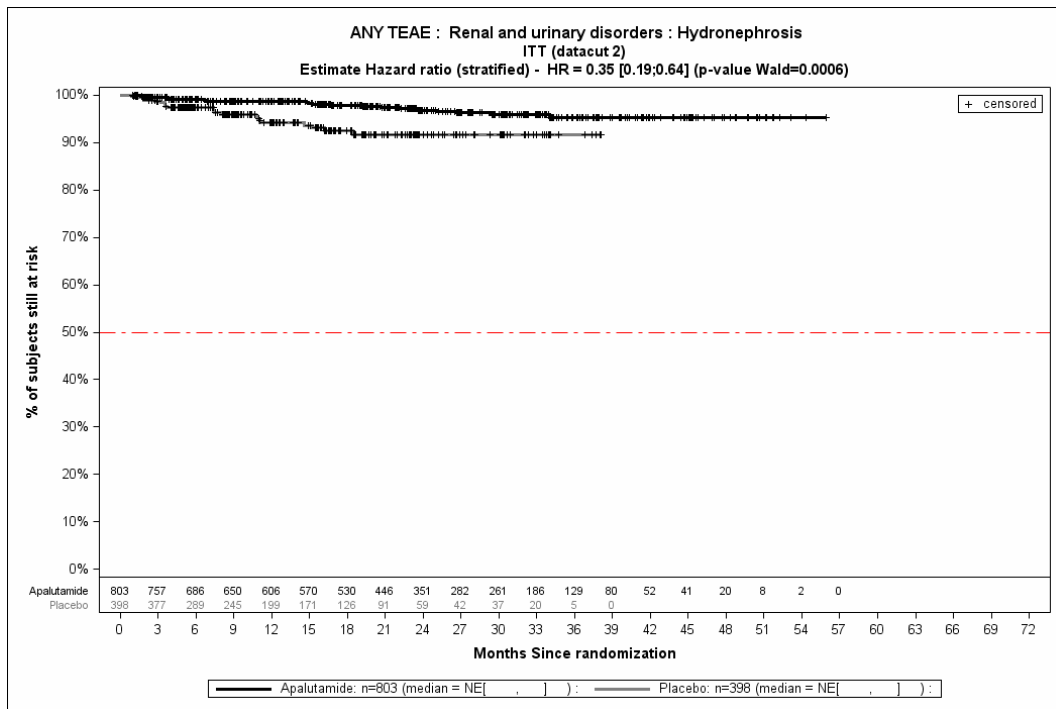


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hydronephrose aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

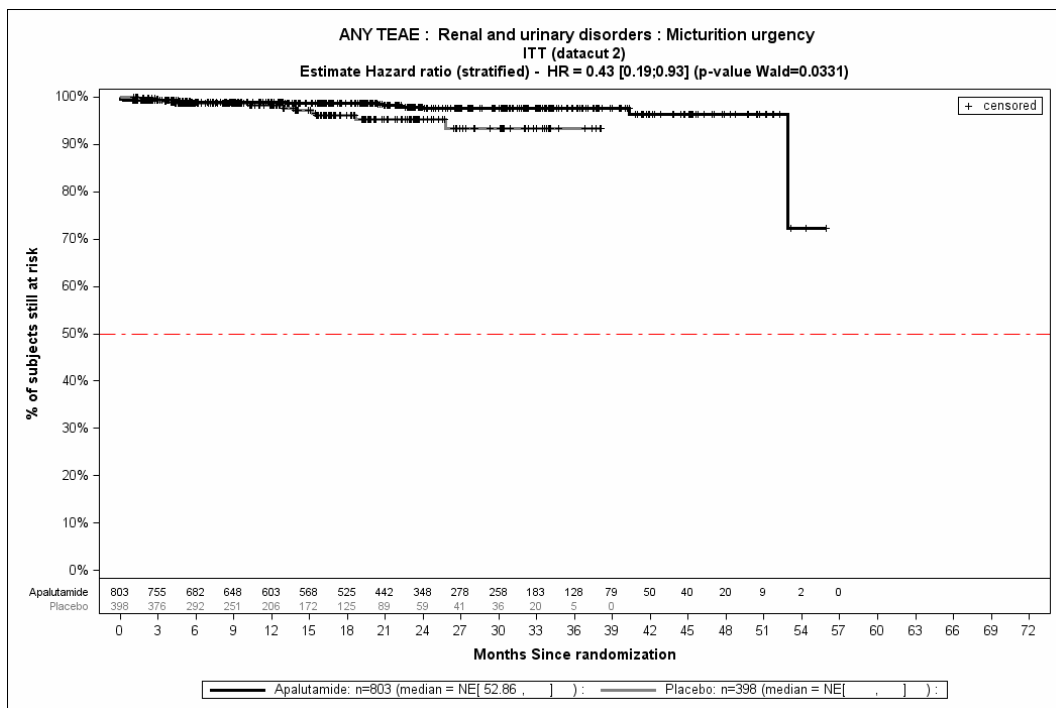


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Harndrang aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

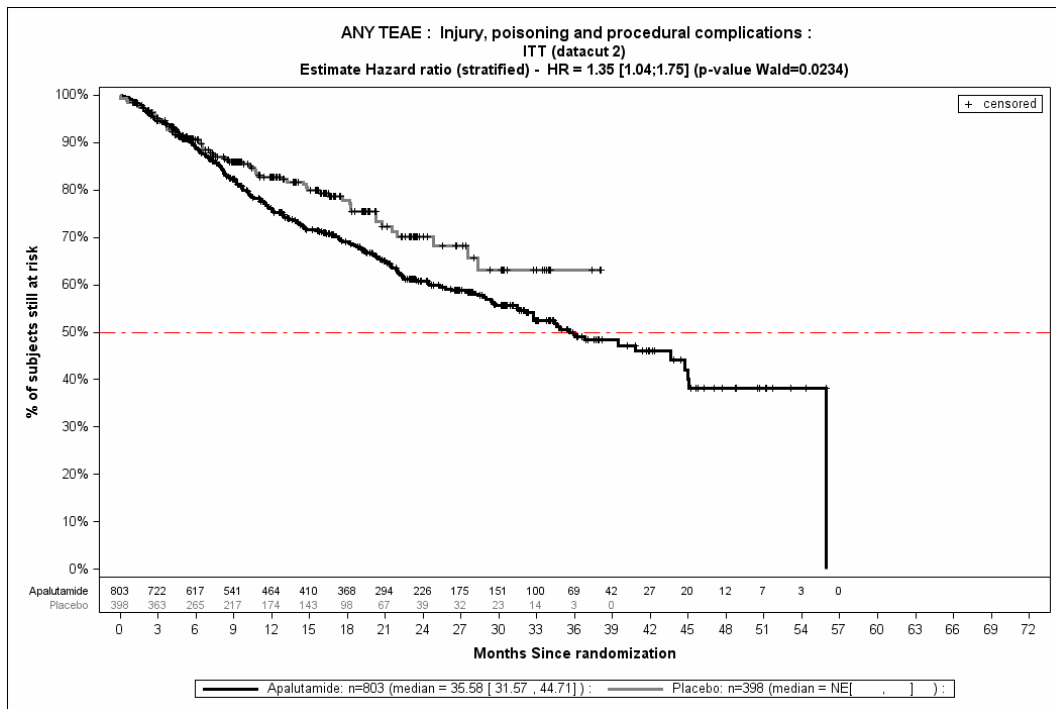


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

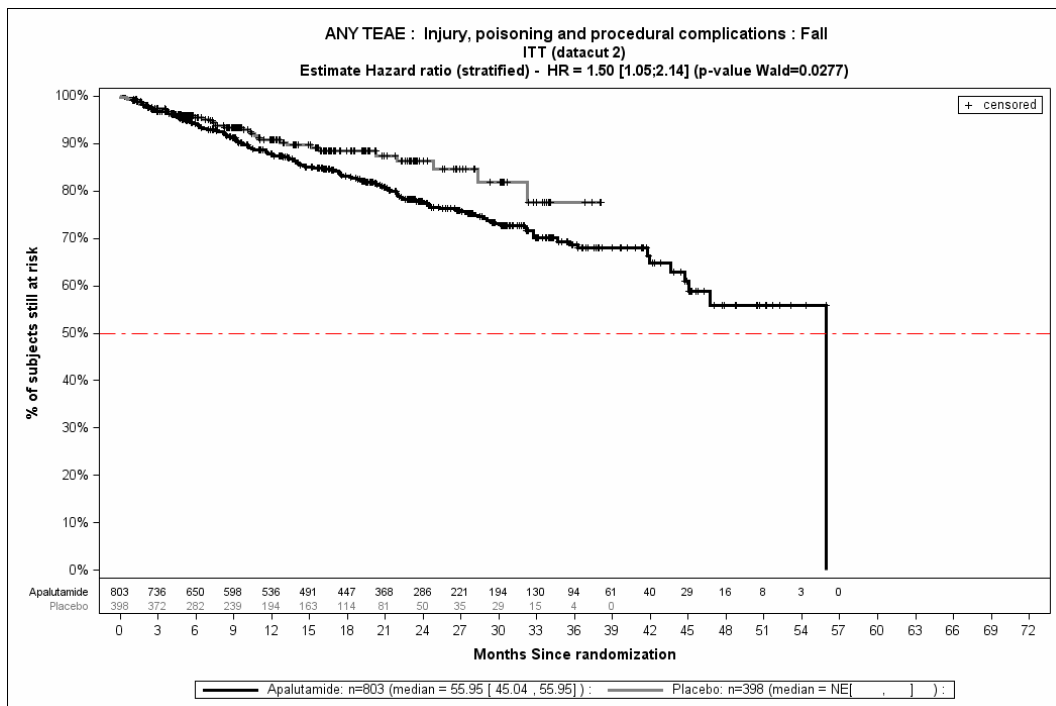


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche PT – Sturz aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

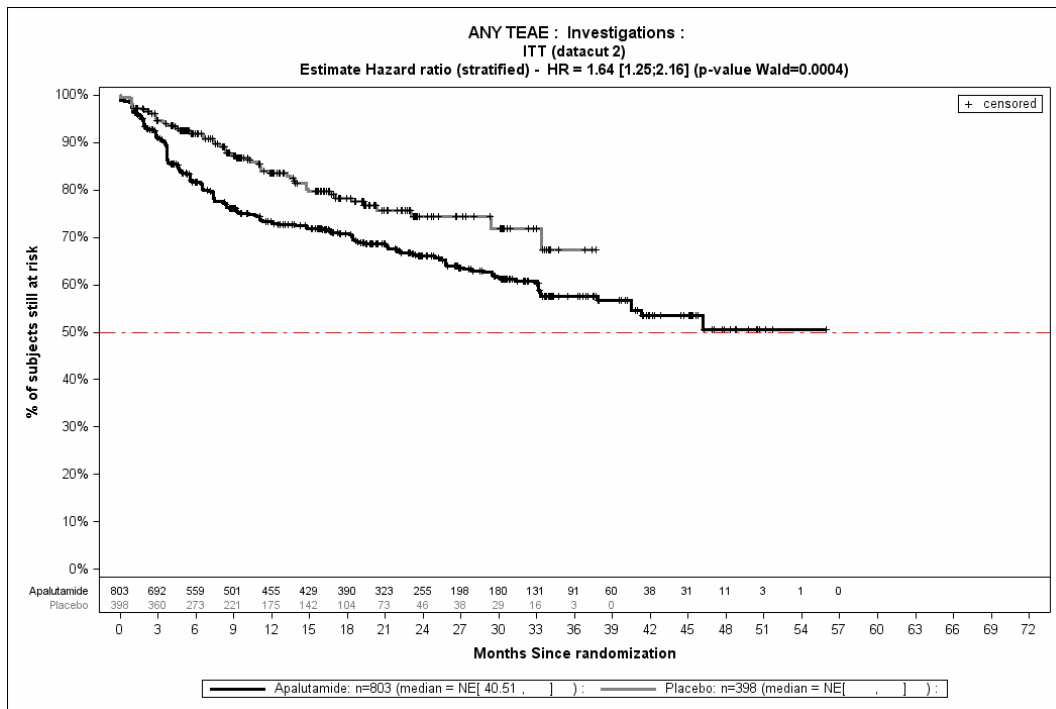


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC
Untersuchungen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

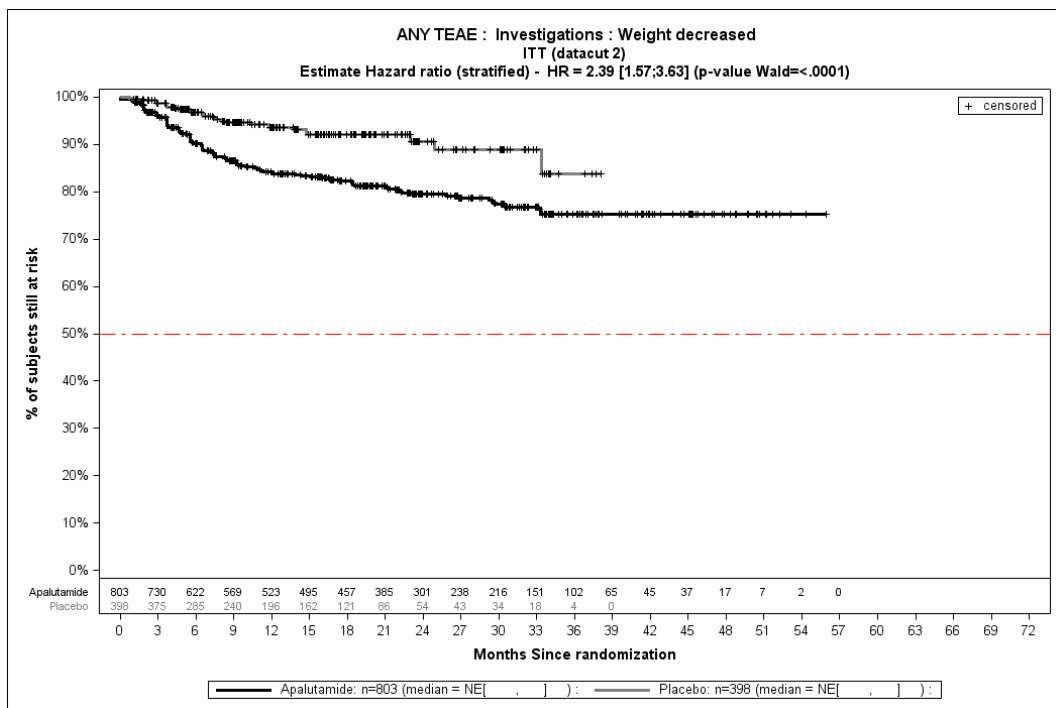


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Gewicht erniedrigt aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

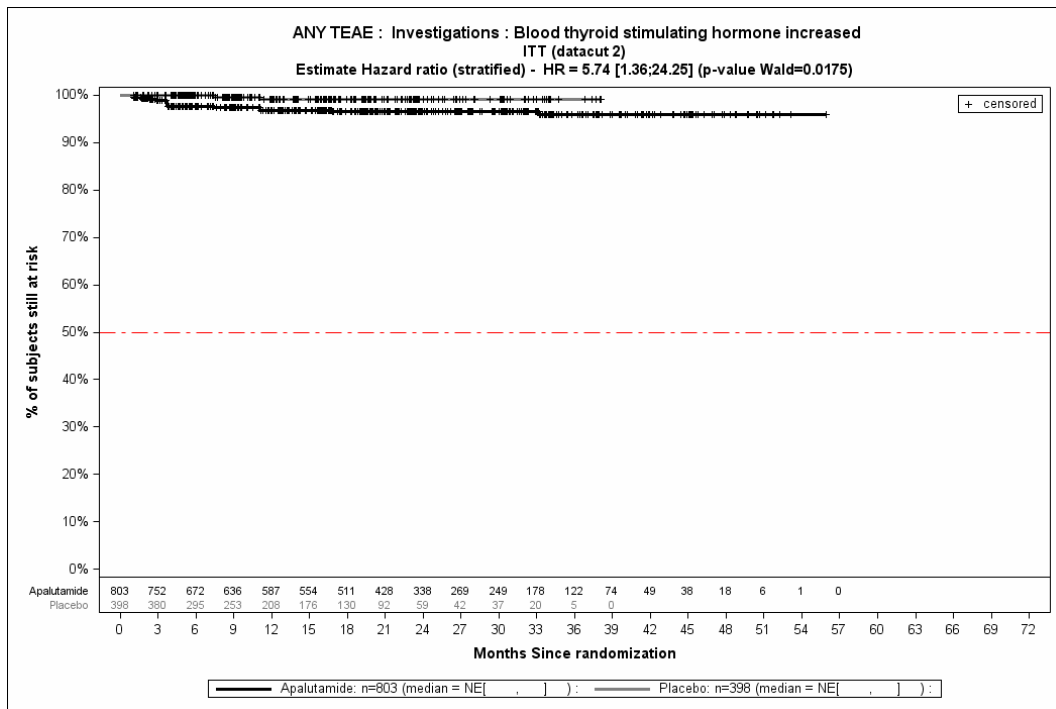


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Thyreotropin im Blut erhöht aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

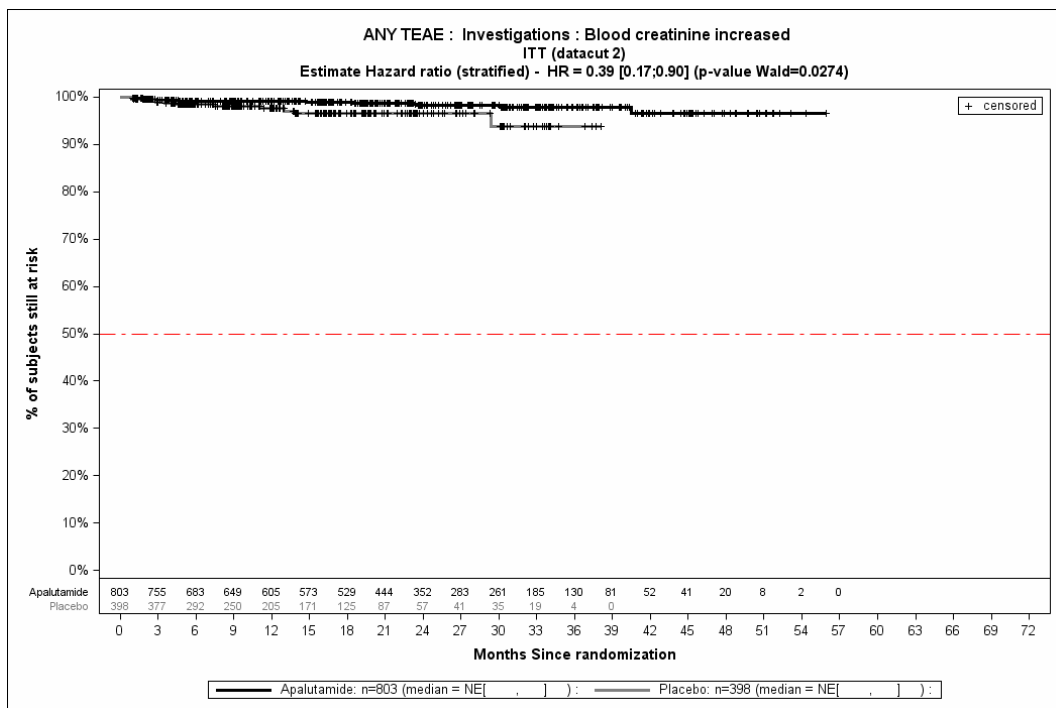


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Kreatinin im Blut erhöht aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

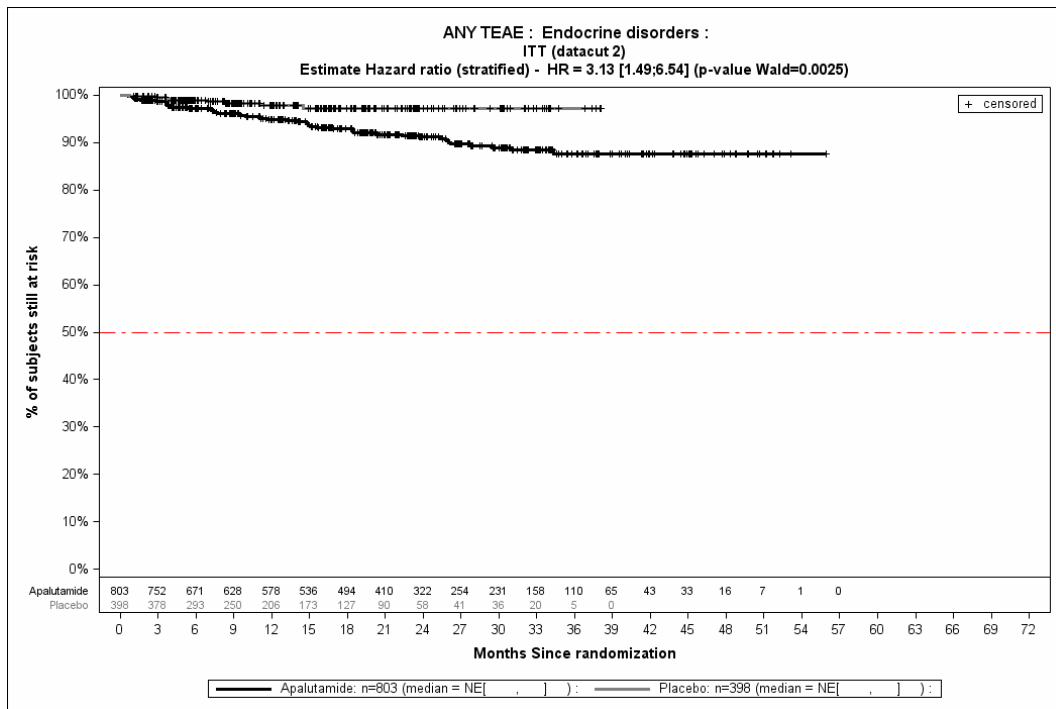


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Endokrine Erkrankungen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

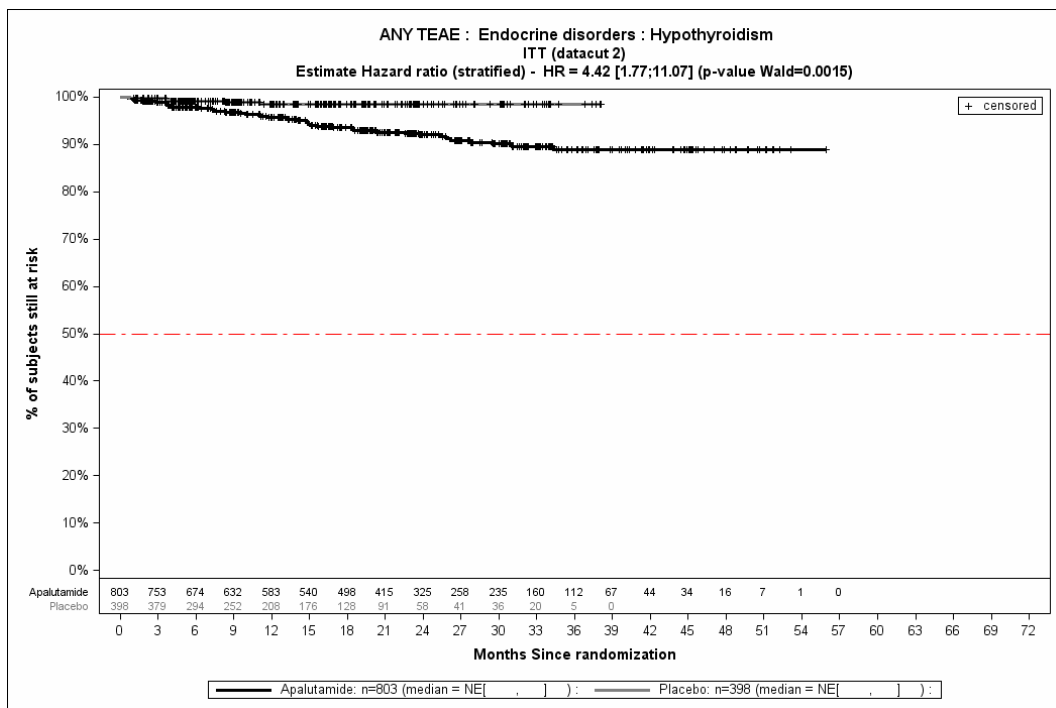


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hypothyreose aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

Quelle: (3)

Jegliche UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 781 Ereignisse (97,3 %) und im Kontrollarm 373 Ereignisse (93,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,39 [1,33; 4,30]), das Relative Risiko (RR=1,04 [1,01; 1,07]) und die Risikodifferenz (RD=3,50 % [0,90 %; 6,20 %]) auf dem 5 % Niveau signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,56 Monate im Behandlungsarm und 0,76 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [1,00; 1,29]). Abbildung 4-190 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier Kurve.

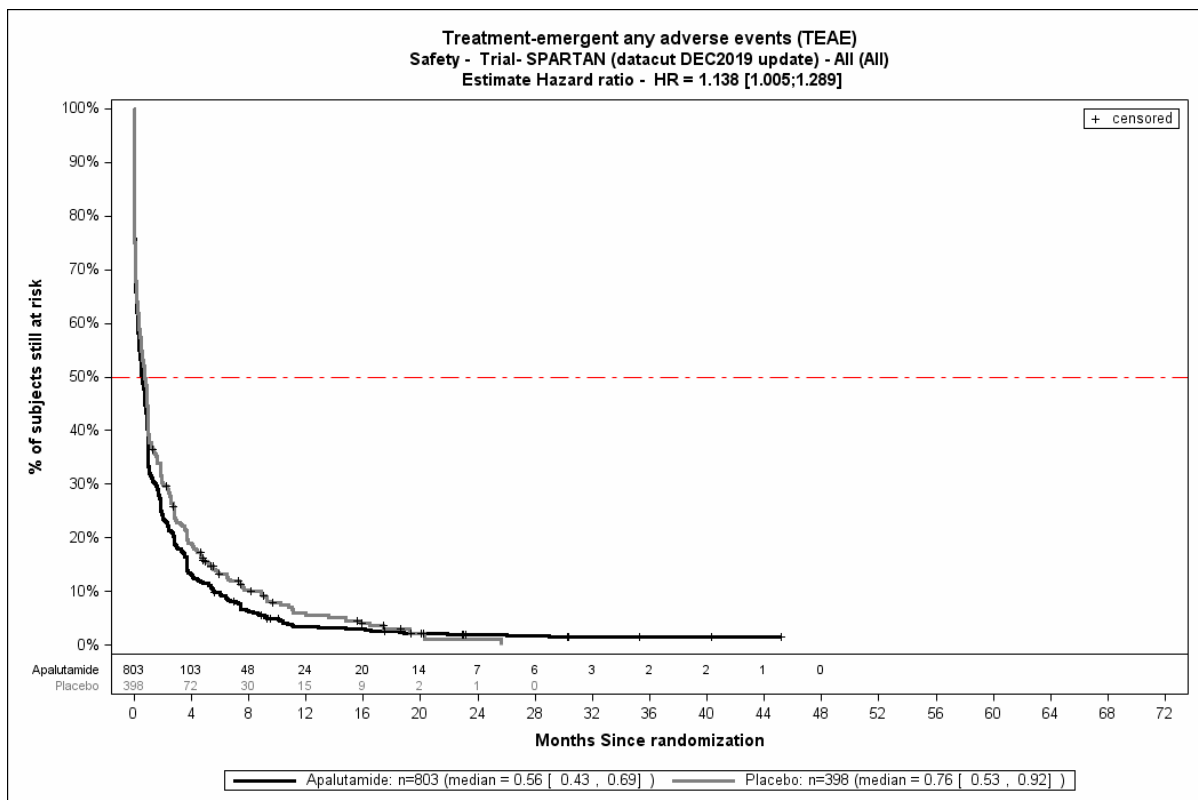


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve der Jeglichen UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Jegliche UE: Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – Dezember Datenschnitt

Tabelle 4-76 umfasst die Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT für *Jegliche UE* auf Basis des Dezember Datenschnitts. Im Folgenden wird eine Beschreibung jener SOC und PT vorgenommen, für die in den zeitadjustierten Analysen ein signifikantes Ergebnis vorliegt und die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse zu Jegliche UE auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten pro Studienarm aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Dezember Datenschnitt								
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	514/803 (64,0)	7,39 [5,45; 9,92]	235/398 (59,0)	5,68 [2,92; 8,05]	1,24 [0,97; 1,58]	1,08 [0,98; 1,20]	5,00 [-0,90; 10,80]	0,91 [0,78; 1,06]
Diarrhö	187/803 (23,3)	53,72 [47,21; NA]	61/398 (15,3)	NA [NA; NA]	1,69 [1,22; 2,32]	1,52 [1,17; 1,98]	8,00 [3,40; 12,50]	1,28 [0,95; 1,71]
Übelkeit	156/803 (19,4)	NA [NA; NA]	63/398 (15,8)	NA [NA; NA]	1,28 [0,93; 1,77]	1,23 [0,94; 1,60]	3,60 [-0,90; 8,10]	1,15 [0,85; 1,54]
Obstipation	108/803 (13,4)	NA [NA; NA]	53/398 (13,3)	NA [NA; NA]	1,01 [0,71; 1,45]	1,01 [0,75; 1,37]	0,20 [-3,90; 4,30]	0,69 [0,49; 0,97]
Abdominalschmerz	81/803 (10,1)	62,19 [62,19; NA]	34/398 (8,5)	NA [NA; NA]	1,20 [0,79; 1,83]	1,18 [0,81; 1,73]	1,60 [-1,90; 5,00]	0,92 [0,61; 1,38]
Dyspepsie	62/803 (7,7)	NA [NA; NA]	23/398 (5,8)	NA [NA; NA]	1,36 [0,83; 2,23]	1,34 [0,84; 2,13]	1,90 [-1,00; 4,90]	1,19 [0,73; 1,92]
Erbrechen	52/803 (6,5)	NA [NA; NA]	25/398 (6,3)	NA [NA; NA]	1,04 [0,64; 1,71]	1,04 [0,66; 1,65]	0,20 [-2,70; 3,20]	0,82 [0,50; 1,33]
Schmerzen Oberbauch	47/803 (5,9)	NA [NA; NA]	33/398 (8,3)	NA [NA; NA]	0,69 [0,43; 1,09]	0,71 [0,46; 1,09]	-2,40 [-5,60; 0,70]	0,61 [0,39; 0,96]
Abdominale Beschwerden	40/803 (5,0)	NA [NA; NA]	24/398 (6,0)	NA [NA; NA]	0,82 [0,48; 1,38]	0,82 [0,51; 1,35]	-1,10 [-3,80; 1,70]	0,70 [0,42; 1,17]
Flatulenz	38/803 (4,7)	NA [NA; NA]	14/398 (3,5)	NA [NA; NA]	1,37 [0,73; 2,55]	1,35 [0,74; 2,46]	1,20 [-1,10; 3,60]	1,25 [0,68; 2,32]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Bauch aufgetrieben	30/803 (3,7)	NA [NA; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	1,67 [0,78; 3,54]	1,65 [0,79; 3,44]	1,50 [-0,50; 3,40]	1,42 [0,67; 3,02]
Gastroösophageale Refluxerkrankung	23/803 (2,9)	NA [NA; NA]	12/398 (3,0)	NA [NA; NA]	0,95 [0,47; 1,94]	0,96 [0,48; 1,90]	-0,10 [-2,20; 1,90]	0,73 [0,36; 1,50]
Hämorrhoiden	18/803 (2,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	9,08 [1,22; 67,32]	8,95 [1,20; 66,63]	2,00 [0,90; 3,10]	5,37 [0,70; 41,17]
Zahnschmerzen	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	4,26 [0,98; 18,57]	4,21 [0,96; 18,32]	1,60 [0,40; 2,80]	2,62 [0,59; 11,65]
Schmerzen Unterbauch	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,17 [0,61; 7,63]	2,15 [0,61; 7,57]	0,90 [-0,40; 2,10]	1,70 [0,48; 6,04]
Mundtrockenheit	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,59 [0,52; 4,89]	1,58 [0,53; 4,76]	0,60 [-0,70; 1,90]	1,45 [0,47; 4,47]
Dysphagie	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,50 [0,48; 4,68]	1,50 [0,49; 4,63]	0,50 [-0,80; 1,80]	1,15 [0,36; 3,63]
Hämatochezie	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,38 [0,43; 4,35]	1,37 [0,44; 4,27]	0,40 [-0,90; 1,60]	0,79 [0,24; 2,59]
Hiatushernie	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,57 [0,71; 43,32]	5,51 [0,71; 42,92]	1,10 [0,20; 2,10]	4,04 [0,52; 31,65]
Leistenbruch	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,74 [0,61; 12,43]	2,72 [0,61; 12,20]	0,90 [-0,20; 1,90]	1,75 [0,38; 8,00]
Dickdarmpolyp	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,37 [0,43; 4,34]	1,36 [0,44; 4,23]	0,40 [-0,90; 1,60]	0,81 [0,25; 2,63]
Darmdivertikel	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,22 [0,38; 3,92]	1,22 [0,38; 3,90]	0,20 [-1,00; 1,50]	0,70 [0,21; 2,40]
Rektalblutung	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,24 [0,39; 3,98]	1,24 [0,39; 3,92]	0,20 [-1,00; 1,50]	0,84 [0,26; 2,76]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	447/803 (55,7)	14,75 [11,27; 21,82]	161/398 (40,5)	23,72 [14,75; NA]	1,84 [1,44; 2,34]	1,37 [1,20; 1,57]	15,10 [9,20; 21,00]	1,21 [1,00; 1,45]
Ermüdung	261/803 (32,5)	51,19 [44,19; NA]	85/398 (21,4)	NA [NA; NA]	1,76 [1,33; 2,33]	1,52 [1,23; 1,88]	11,00 [5,90; 16,20]	1,40 [1,09; 1,79]
Asthenie	106/803 (13,2)	NA [NA; NA]	34/398 (8,5)	NA [NA; NA]	1,64 [1,09; 2,46]	1,55 [1,07; 2,24]	4,70 [1,10; 8,30]	1,24 [0,84; 1,84]
Ödem peripher	87/803 (10,8)	NA [NA; NA]	30/398 (7,5)	NA [NA; NA]	1,49 [0,97; 2,31]	1,44 [0,97; 2,14]	3,30 [-0,10; 6,70]	0,98 [0,64; 1,50]
Fieber	47/803 (5,9)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	6,13 [2,20; 17,09]	5,87 [2,12; 16,25]	4,90 [3,00; 6,80]	3,98 [1,42; 11,14]
Grippeähnliche Erkrankung	29/803 (3,6)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	3,70 [1,29; 10,59]	3,60 [1,27; 10,17]	2,60 [1,00; 4,20]	2,32 [0,80; 6,69]
Brustkorbschmerz	20/803 (2,5)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,67 [0,67; 4,19]	1,66 [0,67; 4,10]	1,00 [-0,60; 2,60]	1,05 [0,41; 2,68]
Gangstörung	18/803 (2,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	4,49 [1,04; 19,45]	4,43 [1,02; 19,14]	1,70 [0,50; 3,00]	3,08 [0,70; 13,51]
Schmerz	18/803 (2,2)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,24 [0,75; 6,64]	2,21 [0,75; 6,52]	1,20 [-0,20; 2,60]	1,16 [0,38; 3,58]
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [36,04; NA]	2,13 [0,71; 6,37]	2,11 [0,71; 6,23]	1,10 [-0,30; 2,50]	1,45 [0,48; 4,40]
Periphere Schwellung	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,88 [0,62; 5,69]	1,86 [0,62; 5,55]	0,90 [-0,50; 2,20]	1,20 [0,39; 3,67]
Schüttelfrost	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,46 [0,53; 11,32]	2,45 [0,53; 11,28]	0,70 [-0,30; 1,80]	1,80 [0,39; 8,35]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,30 [0,50; 2,00]	NA [NA; NA]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	427/803 (53,2)	17,61 [14,32; 20,86]	167/398 (42,0)	16,69 [13,80; 21,91]	1,57 [1,23; 2,00]	1,27 [1,11; 1,45]	11,20 [5,20; 17,10]	1,02 [0,85; 1,23]
Arthralgie	158/803 (19,7)	57,20 [45,17; NA]	33/398 (8,3)	NA [NA; NA]	2,69 [1,81; 4,00]	2,36 [1,66; 3,37]	11,30 [7,50; 15,20]	1,74 [1,19; 2,54]
Rückenschmerzen	141/803 (17,6)	52,93 [45,77; NA]	61/398 (15,3)	NA [NA; NA]	1,18 [0,85; 1,64]	1,15 [0,87; 1,51]	2,30 [-2,20; 6,70]	0,72 [0,53; 0,98]
Schmerz in einer Extremität	94/803 (11,7)	NA [NA; NA]	20/398 (5,0)	NA [NA; NA]	2,52 [1,53; 4,16]	2,34 [1,47; 3,74]	6,70 [3,60; 9,80]	1,60 [0,98; 2,61]
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	50/803 (6,2)	NA [NA; NA]	16/398 (4,0)	NA [NA; NA]	1,60 [0,90; 2,85]	1,56 [0,90; 2,70]	2,20 [-0,30; 4,80]	1,04 [0,59; 1,86]
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	44/803 (5,5)	NA [NA; NA]	17/398 (4,3)	NA [NA; NA]	1,30 [0,73; 2,31]	1,29 [0,74; 2,23]	1,20 [-1,30; 3,80]	0,90 [0,51; 1,59]
Muskelspasmen	35/803 (4,4)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	2,54 [1,11; 5,80]	2,48 [1,11; 5,55]	2,60 [0,70; 4,50]	2,18 [0,96; 4,93]
Myalgie	34/803 (4,2)	NA [NA; NA]	11/398 (2,8)	NA [NA; NA]	1,57 [0,78; 3,13]	1,54 [0,79; 2,99]	1,50 [-0,60; 3,60]	1,11 [0,55; 2,22]
Muskuläre Schwäche	33/803 (4,1)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	2,79 [1,16; 6,70]	2,73 [1,15; 6,47]	2,60 [0,80; 4,40]	2,02 [0,84; 4,90]
Osteoarthritis	29/803 (3,6)	NA [NA; NA]	10/398 (2,5)	NA [NA; NA]	1,45 [0,70; 3,01]	1,43 [0,70; 2,92]	1,10 [-0,90; 3,10]	0,87 [0,41; 1,82]
Leistenschmerzen	24/803 (3,0)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,50 [0,66; 3,37]	1,48 [0,67; 3,26]	1,00 [-0,80; 2,80]	0,88 [0,38; 2,00]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Nackenschmerzen	24/803 (3,0)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	1,72 [0,74; 4,03]	1,71 [0,74; 3,95]	1,20 [-0,50; 3,00]	1,03 [0,43; 2,46]
Osteoporose	24/803 (3,0)	NA [59,80; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	4,03 [1,21; 13,36]	3,98 [1,20; 13,20]	2,20 [0,80; 3,70]	1,94 [0,56; 6,70]
Knochenschmerzen	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,25 [0,48; 3,25]	1,25 [0,49; 3,19]	0,40 [-1,20; 1,90]	0,85 [0,32; 2,25]
Osteopenie	14/803 (1,7)	63,28 [63,28; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	1,40 [0,50; 3,92]	1,39 [0,51; 3,84]	0,50 [-0,90; 1,90]	0,55 [0,18; 1,68]
Flankenschmerz	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	10/398 (2,5)	NA [NA; NA]	0,59 [0,25; 1,39]	0,60 [0,26; 1,37]	-1,00 [-2,80; 0,70]	0,49 [0,21; 1,16]
Arthritis	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	1,67 [0,46; 6,12]	1,66 [0,46; 6,02]	0,50 [-0,60; 1,60]	0,99 [0,26; 3,77]
Gelenkschwellung	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	4,95 [0,62; 39,36]	4,82 [0,62; 37,54]	1,00 [0,10; 1,90]	2,43 [0,30; 19,58]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	397/803 (49,4)	22,67 [19,58; 26,41]	147/398 (36,9)	22,54 [17,28; NA]	1,67 [1,31; 2,14]	1,34 [1,16; 1,55]	12,50 [6,60; 18,40]	0,99 [0,82; 1,21]
Nasopharyngitis	93/803 (11,6)	NA [NA; NA]	26/398 (6,5)	NA [NA; NA]	1,88 [1,19; 2,95]	1,77 [1,17; 2,69]	5,00 [1,80; 8,30]	1,25 [0,80; 1,96]
Harnwegsinfektion	83/803 (10,3)	NA [NA; NA]	40/398 (10,1)	NA [34,96; NA]	1,03 [0,69; 1,54]	1,03 [0,72; 1,47]	0,30 [-3,30; 3,90]	0,63 [0,42; 0,93]
Infektion der oberen Atemwege	57/803 (7,1)	NA [NA; NA]	21/398 (5,3)	NA [NA; NA]	1,37 [0,82; 2,30]	1,35 [0,83; 2,19]	1,80 [-1,00; 4,70]	0,87 [0,52; 1,46]
Grippe	36/803 (4,5)	NA [NA; NA]	10/398 (2,5)	NA [NA; NA]	1,80 [0,89; 3,67]	1,77 [0,89; 3,54]	1,90 [-0,20; 4,00]	1,10 [0,53; 2,27]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Bronchitis	35/803 (4,4)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	2,20 [1,01; 4,78]	2,15 [1,01; 4,61]	2,30 [0,30; 4,30]	1,42 [0,65; 3,12]
Pneumonie	35/803 (4,4)	NA [NA; NA]	10/398 (2,5)	NA [NA; NA]	1,78 [0,87; 3,64]	1,74 [0,87; 3,47]	1,90 [-0,20; 3,90]	1,03 [0,50; 2,14]
Atemwegsinfektion	23/803 (2,9)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	5,81 [1,37; 24,64]	5,71 [1,35; 24,09]	2,40 [1,00; 3,70]	3,75 [0,87; 16,14]
Sinusitis	22/803 (2,7)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	2,22 [0,83; 5,92]	2,18 [0,83; 5,71]	1,50 [-0,10; 3,10]	1,52 [0,56; 4,07]
Zellulitis	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	3,53 [1,05; 11,86]	3,49 [1,04; 11,69]	1,90 [0,50; 3,30]	2,29 [0,67; 7,81]
Zahninfektion	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,39 [0,81; 7,08]	2,36 [0,81; 6,90]	1,40 [-0,10; 2,80]	1,88 [0,63; 5,57]
Infektion der unteren Atemwege	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,06 [0,45; 2,48]	1,06 [0,46; 2,43]	0,10 [-1,60; 1,80]	0,55 [0,23; 1,36]
Herpes zoster	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,31 [0,66; 8,08]	2,28 [0,66; 7,91]	1,00 [-0,30; 2,20]	1,60 [0,45; 5,64]
Sepsis	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,70 [0,80; 2,70]	NA [NA; NA]
Gastroenteritis	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,26 [0,74; 14,46]	3,23 [0,73; 14,24]	1,10 [0,00; 2,20]	1,87 [0,41; 8,55]
Konjunktivitis	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,40 [0,60; 2,20]	NA [NA; NA]
Zystitis	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	0,91 [0,34; 2,47]	0,91 [0,34; 2,44]	-0,10 [-1,60; 1,30]	0,58 [0,20; 1,62]
Rhinitis	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	0,91 [0,34; 2,49]	0,91 [0,34; 2,46]	-0,10 [-1,60; 1,30]	0,65 [0,23; 1,81]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hautinfektion	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,07 [0,64; 39,94]	4,98 [0,64; 38,75]	1,00 [0,10; 1,90]	2,69 [0,32; 22,34]
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	354/803 (44,1)	29,37 [22,21; 44,35]	120/398 (30,2)	NA [33,18; NA]	1,83 [1,42; 2,36]	1,46 [1,24; 1,73]	13,90 [8,30; 19,60]	1,31 [1,06; 1,61]
Hypertonie	225/803 (28,0)	55,82 [47,87; NA]	83/398 (20,9)	NA [33,18; NA]	1,48 [1,11; 1,97]	1,34 [1,08; 1,68]	7,20 [2,10; 12,20]	1,12 [0,87; 1,45]
Hitzewallung	122/803 (15,2)	NA [NA; NA]	34/398 (8,5)	NA [NA; NA]	1,93 [1,29; 2,88]	1,78 [1,24; 2,55]	6,70 [3,00; 10,40]	1,63 [1,11; 2,39]
Hypotonie	25/803 (3,1)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	2,10 [0,86; 5,15]	2,07 [0,85; 5,03]	1,60 [-0,10; 3,30]	1,40 [0,56; 3,49]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	344/803 (42,8)	36,57 [28,62; 47,80]	68/398 (17,1)	NA [NA; NA]	3,61 [2,68; 4,85]	2,51 [1,99; 3,16]	25,70 [20,70; 30,80]	2,47 [1,90; 3,21]
Ausschlag	95/803 (11,8)	NA [NA; NA]	14/398 (3,5)	NA [NA; NA]	3,68 [2,07; 6,53]	3,37 [1,95; 5,83]	8,30 [5,40; 11,20]	2,94 [1,67; 5,17]
Pruritus	55/803 (6,8)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	4,75 [2,03; 11,16]	4,55 [1,97; 10,51]	5,40 [3,20; 7,50]	3,96 [1,70; 9,24]
Ausschlag makulo-papulös	44/803 (5,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	11,57 [2,79; 48,03]	10,97 [2,67; 45,10]	5,00 [3,30; 6,70]	10,41 [2,52; 42,98]
Trockene Haut	40/803 (5,0)	NA [NA; NA]	10/398 (2,5)	NA [NA; NA]	2,03 [1,01; 4,11]	1,99 [1,00; 3,93]	2,50 [0,30; 4,60]	1,60 [0,79; 3,22]
Alopezie	29/803 (3,6)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	4,95 [1,50; 16,34]	4,81 [1,47; 15,71]	2,90 [1,30; 4,40]	4,58 [1,39; 15,04]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Ekzem	26/803 (3,2)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	2,63 [1,01; 6,90]	2,59 [1,00; 6,70]	2,00 [0,40; 3,60]	1,82 [0,69; 4,81]
Hyperhidrose	26/803 (3,2)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	2,21 [0,90; 5,41]	2,16 [0,90; 5,19]	1,70 [0,00; 3,50]	2,01 [0,82; 4,89]
Erythem	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	3,54 [1,05; 11,92]	3,47 [1,04; 11,53]	1,90 [0,50; 3,30]	2,51 [0,74; 8,56]
Keratosis actinica	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	9,44 [1,27; 70,11]	9,32 [1,25; 69,68]	2,10 [0,90; 3,30]	5,50 [0,72; 41,79]
Ausschlag generalisiert	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	9,49 [1,28; 70,46]	9,37 [1,26; 69,84]	2,10 [0,90; 3,30]	9,37 [1,25; 69,95]
Urtikaria	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	8,63 [1,14; 65,18]	8,50 [1,12; 64,25]	1,90 [0,80; 3,00]	7,35 [0,97; 55,39]
Pruritus generalisiert	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	7,51 [1,00; 56,60]	7,47 [0,98; 57,13]	1,60 [0,60; 2,70]	6,59 [0,87; 50,09]
Hautläsion	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,16 [0,44; 3,04]	1,16 [0,45; 2,99]	0,20 [-1,30; 1,70]	0,74 [0,28; 1,99]
Ausschlag mit Juckreiz	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,01 [0,67; 13,50]	2,99 [0,67; 13,33]	1,00 [-0,10; 2,10]	2,33 [0,51; 10,60]
Makulöser Ausschlag	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,53 [0,71; 43,00]	5,46 [0,71; 41,99]	1,10 [0,20; 2,10]	4,92 [0,63; 38,30]
Kontaktdermatitis	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,22 [0,38; 3,93]	1,22 [0,38; 3,89]	0,20 [-1,00; 1,50]	0,90 [0,28; 2,93]
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	326/803 (40,6)	37,16 [30,42; 47,80]	93/398 (23,4)	NA [NA; NA]	2,27 [1,73; 2,99]	1,74 [1,43; 2,12]	17,30 [11,90; 22,60]	1,54 [1,22; 1,94]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Kopfschmerz	87/803 (10,8)	NA [NA; NA]	25/398 (6,3)	NA [NA; NA]	1,82 [1,15; 2,89]	1,73 [1,13; 2,65]	4,60 [1,40; 7,80]	1,45 [0,93; 2,28]
Schwindelgefühl	84/803 (10,5)	NA [NA; NA]	27/398 (6,8)	NA [NA; NA]	1,61 [1,02; 2,54]	1,54 [1,02; 2,34]	3,70 [0,40; 6,90]	1,23 [0,79; 1,91]
Geschmacksstörung	59/803 (7,3)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	5,15 [2,21; 12,03]	4,86 [2,12; 11,19]	5,80 [3,70; 8,00]	4,66 [2,01; 10,80]
Parästhesie	26/803 (3,2)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	3,29 [1,14; 9,49]	3,22 [1,13; 9,15]	2,20 [0,70; 3,80]	2,34 [0,81; 6,79]
Synkope	23/803 (2,9)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,92 [1,00; 8,53]	2,86 [1,00; 8,21]	1,90 [0,40; 3,40]	1,68 [0,56; 4,99]
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,57 [0,62; 3,94]	1,55 [0,63; 3,83]	0,80 [-0,80; 2,40]	1,01 [0,39; 2,60]
Lethargie	18/803 (2,2)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	1,82 [0,67; 4,92]	1,80 [0,67; 4,81]	1,00 [-0,50; 2,50]	1,66 [0,62; 4,48]
Amnesie	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,10 [0,70; 6,27]	2,07 [0,70; 6,17]	1,10 [-0,30; 2,50]	1,66 [0,55; 4,97]
Ischialgie	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,14 [0,71; 6,39]	2,11 [0,71; 6,25]	1,10 [-0,30; 2,50]	1,16 [0,38; 3,57]
Hypästhesie	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,53 [0,72; 8,87]	2,49 [0,73; 8,53]	1,10 [-0,10; 2,40]	1,67 [0,47; 5,90]
Tremor	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,51 [0,73; 8,70]	2,48 [0,72; 8,52]	1,10 [-0,10; 2,40]	1,58 [0,44; 5,74]
Somnolenz	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,05 [0,79; 46,60]	5,96 [0,78; 45,54]	1,20 [0,30; 2,20]	6,04 [0,79; 46,42]
Transitorische ischämische Attacke	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,14 [0,79; 47,79]	6,03 [0,78; 46,42]	1,30 [0,30; 2,20]	2,85 [0,35; 22,88]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Aufmerksamkeitsstörungen	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,53 [0,71; 43,08]	5,44 [0,71; 41,87]	1,10 [0,20; 2,10]	4,38 [0,56; 34,23]
Periphere Neuropathie	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,50 [0,55; 11,46]	2,48 [0,55; 11,26]	0,70 [-0,30; 1,80]	1,69 [0,36; 7,91]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	318/803 (39,6)	34,66 [29,63; 39,33]	154/398 (38,7)	21,91 [17,38; 29,90]	1,04 [0,81; 1,33]	1,02 [0,88; 1,19]	0,80 [-5,00; 6,70]	0,64 [0,52; 0,78]
Hämaturie	91/803 (11,3)	NA [54,11; NA]	44/398 (11,1)	NA [NA; NA]	1,02 [0,70; 1,50]	1,02 [0,72; 1,43]	0,20 [-3,60; 4,00]	0,58 [0,40; 0,85]
Pollakisurie	59/803 (7,3)	NA [55,42; NA]	34/398 (8,5)	NA [NA; NA]	0,84 [0,54; 1,31]	0,85 [0,57; 1,28]	-1,20 [-4,50; 2,10]	0,54 [0,34; 0,84]
Dysurie	53/803 (6,6)	NA [NA; NA]	25/398 (6,3)	NA [NA; NA]	1,05 [0,64; 1,72]	1,05 [0,66; 1,66]	0,30 [-2,60; 3,20]	0,69 [0,42; 1,14]
Harninkontinenz	52/803 (6,5)	NA [59,30; NA]	17/398 (4,3)	NA [NA; NA]	1,55 [0,89; 2,72]	1,52 [0,89; 2,59]	2,20 [-0,40; 4,80]	1,01 [0,57; 1,76]
Nykturie	47/803 (5,9)	NA [58,91; NA]	30/398 (7,5)	NA [NA; NA]	0,76 [0,48; 1,23]	0,78 [0,50; 1,21]	-1,70 [-4,70; 1,40]	0,56 [0,35; 0,90]
Harnretention	47/803 (5,9)	NA [NA; NA]	40/398 (10,1)	35,48 [35,22; NA]	0,55 [0,36; 0,86]	0,58 [0,39; 0,87]	-4,20 [-7,60; -0,80]	0,35 [0,23; 0,55]
Hydronephrose	27/803 (3,4)	NA [58,91; NA]	22/398 (5,5)	NA [NA; NA]	0,59 [0,33; 1,06]	0,61 [0,35; 1,05]	-2,20 [-4,70; 0,40]	0,35 [0,20; 0,64]
Harndrang	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	12/398 (3,0)	NA [NA; NA]	0,78 [0,37; 1,61]	0,78 [0,38; 1,60]	-0,70 [-2,60; 1,30]	0,43 [0,19; 0,94]
Akute Nierenschädigung	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	0,94 [0,41; 2,12]	0,94 [0,42; 2,09]	-0,10 [-1,90; 1,60]	0,48 [0,20; 1,14]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Nierenzyste	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,28 [0,74; 14,54]	3,23 [0,73; 14,18]	1,10 [0,00; 2,20] ⁹	2,47 [0,55; 11,17]
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	12/803 (1,5)	62,46 [62,46; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,01 [0,67; 13,51]	2,97 [0,67; 13,17]	1,00 [-0,10; 2,10]	1,76 [0,38; 8,15]
Symptome der unteren Harnwege	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	1,10 [0,38; 3,21]	1,10 [0,39; 3,15]	0,10 [-1,20; 1,50]	0,47 [0,15; 1,51]
Nephrolithiasis	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,75 [0,61; 12,45]	2,72 [0,61; 12,21]	0,90 [-0,20; 1,90]	1,59 [0,34; 7,37]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	317/803 (39,5)	38,60 [31,31; 44,26]	89/398 (22,4)	NA [33,35; NA]	2,27 [1,72; 2,98]	1,77 [1,45; 2,17]	17,20 [11,90; 22,50]	1,54 [1,22; 1,96]
Appetit vermindert	114/803 (14,2)	NA [57,69; NA]	36/398 (9,0)	NA [NA; NA]	1,67 [1,12; 2,48]	1,57 [1,10; 2,24]	5,20 [1,50; 8,90]	1,31 [0,90; 1,92]
Hypercholesterinämie	61/803 (7,6)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	6,60 [2,62; 16,65]	6,07 [2,47; 14,96]	6,40 [4,20; 8,50]	4,35 [1,73; 10,91]
Hyperglykämie	47/803 (5,9)	NA [NA; NA]	16/398 (4,0)	NA [NA; NA]	1,48 [0,83; 2,65]	1,46 [0,83; 2,54]	1,80 [-0,70; 4,40]	1,19 [0,67; 2,12]
Hypertriglyzeridämie	40/803 (5,0)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	5,16 [1,84; 14,50]	4,96 [1,79; 13,78]	4,00 [2,20; 5,80]	3,33 [1,18; 9,39]
Hyperkaliämie	38/803 (4,7)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	2,43 [1,12; 5,26]	2,36 [1,11; 5,01]	2,70 [0,70; 4,70]	1,86 [0,86; 4,04]
Hyperlipidämie	20/803 (2,5)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,52 [0,86; 7,43]	2,48 [0,86; 7,21]	1,50 [0,00; 3,00]	1,68 [0,56; 5,05]
Diabetes mellitus	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,51 [0,80; 15,53]	3,49 [0,79; 15,40]	1,20 [0,10; 2,40]	2,57 [0,58; 11,49]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Dehydration	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,02 [0,67; 13,54]	2,99 [0,67; 13,34]	1,00 [-0,10; 2,10]	1,52 [0,32; 7,15]
Hyponatriämie	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,34 [0,42; 4,27]	1,34 [0,43; 4,21]	0,30 [-0,90; 1,60]	0,81 [0,25; 2,67]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	288/803 (35,9)	35,05 [32,03; 42,45]	75/398 (18,8)	NA [NA; NA]	2,42 [1,81; 3,23]	1,90 [1,52; 2,38]	17,00 [12,00; 22,10]	1,35 [1,04; 1,74]
Sturz	176/803 (21,9)	51,71 [44,19; NA]	38/398 (9,5)	NA [NA; NA]	2,68 [1,84; 3,90]	2,31 [1,66; 3,21]	12,40 [8,40; 16,50]	1,50 [1,05; 2,15]
Rippenfraktur	60/803 (7,5)	NA [60,06; NA]	17/398 (4,3)	NA [NA; NA]	1,81 [1,04; 3,15]	1,74 [1,03; 2,94]	3,20 [0,50; 5,90]	0,88 [0,50; 1,54]
Kontusion	36/803 (4,5)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	3,02 [1,26; 7,24]	2,97 [1,25; 7,04]	3,00 [1,10; 4,80]	1,78 [0,73; 4,31]
Risswunde	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,89 [0,62; 5,70]	1,87 [0,62; 5,62]	0,90 [-0,50; 2,20]	1,17 [0,38; 3,60]
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	7,45 [0,98; 56,54]	7,35 [0,97; 55,63]	1,60 [0,50; 2,70]	3,17 [0,41; 24,82]
Arthropodenbiss	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,30 [0,74; 14,72]	3,25 [0,74; 14,31]	1,10 [0,00; 2,20]	2,24 [0,50; 10,05]
Muskelzerrung	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,60 [0,70; 2,50]	NA [NA; NA]
Thoraxverletzung	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,94 [0,65; 13,26]	2,93 [0,65; 13,15]	1,00 [-0,10; 2,10]	1,91 [0,42; 8,63]
Knochenkontusion	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,40 [0,60; 2,20]	NA [NA; NA]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Verletzung der Gliedmaßen	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,37 [0,43; 4,32]	1,36 [0,44; 4,23]	0,40 [-0,90; 1,60]	0,97 [0,30; 3,10]
Fraktur eines Lendenwirbels	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,40 [0,60; 2,20]	NA [NA; NA]
Fraktur der Hüfte	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,20 [0,50; 2,00]	NA [NA; NA]
Untersuchungen								
Gesamte SOC	267/803 (33,3)	44,12 [37,81; NA]	67/398 (16,8)	NA [NA; NA]	2,46 [1,82; 3,33]	1,97 [1,55; 2,50]	16,30 [11,40; 21,20]	1,65 [1,26; 2,17]
Gewicht erniedrigt	155/803 (19,3)	NA [NA; NA]	26/398 (6,5)	NA [NA; NA]	3,42 [2,21; 5,29]	2,95 [1,98; 4,39]	12,70 [9,10; 16,40]	2,42 [1,59; 3,67]
Gewicht erhöht	27/803 (3,4)	NA [NA; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	1,50 [0,70; 3,23]	1,49 [0,71; 3,13]	1,10 [-0,80; 3,00]	1,18 [0,55; 2,53]
Thyreotropin im Blut erhöht	26/803 (3,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	6,54 [1,55; 27,60]	6,41 [1,53; 26,84]	2,70 [1,30; 4,10]	5,74 [1,36; 24,27]
Aspartataminotransferase erhöht	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,21 [0,47; 3,15]	1,21 [0,47; 3,11]	0,30 [-1,20; 1,80]	0,96 [0,37; 2,50]
Kreatinin im Blut erhöht	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	11/398 (2,8)	NA [NA; NA]	0,67 [0,31; 1,47]	0,68 [0,31; 1,46]	-0,90 [-2,80; 1,00]	0,39 [0,17; 0,90]
Alaninaminotransferase erhöht	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	0,96 [0,38; 2,41]	0,96 [0,39; 2,39]	-0,10 [-1,60; 1,50]	0,80 [0,32; 1,99]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	257/803 (32,0)	46,75 [39,33; 51,19]	85/398 (21,4)	36,04 [36,04; NA]	1,74 [1,31; 2,30]	1,50 [1,21; 1,86]	10,60 [5,50; 15,80]	1,15 [0,89; 1,47]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Dyspnoe	80/803 (10,0)	NA [NA; NA]	18/398 (4,5)	NA [36,04; NA]	2,33 [1,38; 3,94]	2,20 [1,34; 3,61]	5,40 [2,50; 8,30]	1,56 [0,93; 2,62]
Husten	70/803 (8,7)	NA [NA; NA]	28/398 (7,0)	NA [NA; NA]	1,27 [0,80; 2,01]	1,24 [0,82; 1,89]	1,70 [-1,50; 4,90]	0,89 [0,57; 1,39]
Epistaxis	26/803 (3,2)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	2,19 [0,89; 5,37]	2,15 [0,89; 5,19]	1,70 [0,00; 3,40]	1,74 [0,71; 4,26]
Schmerzen im Oropharynx	24/803 (3,0)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	1,72 [0,73; 4,04]	1,69 [0,73; 3,87]	1,20 [-0,50; 2,90]	1,37 [0,58; 3,22]
Rhinorrhoe	16/803 (2,0)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,03 [0,67; 6,14]	2,00 [0,68; 5,93]	1,00 [-0,40; 2,40]	1,66 [0,55; 4,99]
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	0,99 [0,40; 2,48]	0,99 [0,41; 2,44]	0,00 [-1,60; 1,60]	0,56 [0,22; 1,43]
Belastungsdyspnoe	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,35 [0,67; 8,26]	2,33 [0,67; 8,08]	1,00 [-0,20; 2,20]	1,16 [0,31; 4,29]
Nasenverstopfung	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	0,99 [0,37; 2,67]	0,99 [0,38; 2,63]	0,00 [-1,50; 1,50]	0,56 [0,20; 1,59]
Husten mit Auswurf	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	1,83 [0,51; 6,59]	1,83 [0,51; 6,56]	0,60 [-0,60; 1,80]	0,90 [0,23; 3,47]
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	159/803 (19,8)	NA [NA; NA]	55/398 (13,8)	NA [NA; NA]	1,53 [1,10; 2,14]	1,43 [1,08; 1,89]	5,90 [1,50; 10,30]	1,15 [0,84; 1,57]
Schlaflosigkeit	63/803 (7,8)	NA [NA; NA]	21/398 (5,3)	NA [NA; NA]	1,53 [0,92; 2,54]	1,49 [0,92; 2,40]	2,60 [-0,30; 5,40]	1,15 [0,70; 1,90]
Angst	33/803 (4,1)	NA [NA; NA]	12/398 (3,0)	NA [NA; NA]	1,38 [0,70; 2,70]	1,36 [0,71; 2,62]	1,10 [-1,10; 3,30]	1,13 [0,58; 2,20]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Depression	33/803 (4,1)	NA [NA; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	1,86 [0,88; 3,93]	1,82 [0,88; 3,76]	1,80 [-0,20; 3,80]	1,43 [0,68; 3,03]
Depressive Verstimmung	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	0,99 [0,34; 2,93]	0,99 [0,34; 2,89]	0,00 [-1,30; 1,30]	0,81 [0,27; 2,38]
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	128/803 (15,9)	59,37 [49,68; NA]	35/398 (8,8)	NA [NA; NA]	1,98 [1,33; 2,94]	1,82 [1,28; 2,59]	7,20 [3,40; 10,90]	1,17 [0,80; 1,71]
Vorhofflimmern	31/803 (3,9)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,98 [0,90; 4,34]	1,93 [0,90; 4,16]	1,90 [0,00; 3,80]	1,14 [0,51; 2,53]
Palpitationen	16/803 (2,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,00 [1,00; 3,00]	NA [NA; NA]
Angina pectoris	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,52 [0,80; 15,56]	3,47 [0,79; 15,17]	1,20 [0,10; 2,40]	2,78 [0,63; 12,34]
Herzinsuffizienz	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,40 [0,60; 2,20]	NA [NA; NA]
Stauungsinsuffizienz	11/803 (1,4)	NA [62,06; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,41 [0,70; 42,14]	5,35 [0,69; 41,59]	1,10 [0,20; 2,00]	2,71 [0,34; 21,92]
Tachykardie	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,05 [0,65; 39,45]	5,01 [0,64; 39,33]	1,00 [0,10; 1,90]	3,84 [0,49; 30,20]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	122/803 (15,2)	58,91 [52,30; NA]	34/398 (8,5)	NA [NA; NA]	1,92 [1,28; 2,87]	1,77 [1,24; 2,53]	6,60 [2,90; 10,30]	1,15 [0,78; 1,71]
Anämie	79/803 (9,8)	NA [52,30; NA]	17/398 (4,3)	NA [NA; NA]	2,45 [1,43; 4,20]	2,30 [1,38; 3,84]	5,60 [2,70; 8,40]	1,43 [0,84; 2,46]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Neutropenie	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,87 [0,62; 5,65]	1,86 [0,62; 5,59]	0,90 [-0,50; 2,20]	1,26 [0,41; 3,94]
Lymphopenie	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,21 [0,72; 14,39]	3,16 [0,72; 13,95]	1,10 [0,00; 2,20]	2,15 [0,48; 9,70]
Leukopenie	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,02 [0,79; 46,11]	5,97 [0,78; 45,63]	1,20 [0,30; 2,20]	3,89 [0,49; 30,61]
Thrombozytopenie	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,00 [0,56; 7,12]	1,99 [0,56; 7,03]	0,70 [-0,50; 1,90]	1,19 [0,32; 4,39]
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	107/803 (13,3)	NA [56,58; NA]	36/398 (9,0)	NA [NA; NA]	1,56 [1,05; 2,33]	1,48 [1,04; 2,12]	4,40 [0,70; 8,00]	0,99 [0,67; 1,46]
Katarakt	31/803 (3,9)	NA [NA; NA]	10/398 (2,5)	NA [NA; NA]	1,57 [0,76; 3,23]	1,54 [0,77; 3,12]	1,40 [-0,70; 3,40]	0,80 [0,38; 1,68]
Sehen verschwommen	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	1,40 [0,50; 3,91]	1,39 [0,50; 3,83]	0,50 [-0,90; 1,90]	1,23 [0,44; 3,43]
Trockenes Auge	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,17 [0,62; 7,62]	2,15 [0,62; 7,53]	0,90 [-0,40; 2,10]	1,51 [0,42; 5,42]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	102/803 (12,7)	NA [53,09; NA]	25/398 (6,3)	NA [NA; NA]	2,18 [1,38; 3,43]	2,02 [1,33; 3,08]	6,40 [3,10; 9,70]	1,21 [0,77; 1,91]
Basalzellkarzinom	21/803 (2,6)	62,39 [62,39; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,76 [0,70; 4,39]	1,74 [0,71; 4,28]	1,10 [-0,50; 2,70]	0,98 [0,38; 2,51]
Seborrhoische Keratose	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,02 [0,67; 13,56]	2,99 [0,67; 13,34]	1,00 [-0,10; 2,10]	1,97 [0,43; 9,09]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Plattenepithelkarzinom	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,01 [0,78; 46,12]	5,94 [0,78; 45,50]	1,20 [0,30; 2,20]	3,08 [0,40; 24,08]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	86/803 (10,7)	NA [NA; NA]	35/398 (8,8)	NA [NA; NA]	1,25 [0,83; 1,89]	1,22 [0,84; 1,78]	2,00 [-1,60; 5,50]	0,86 [0,58; 1,29]
Gynäkomastie	33/803 (4,1)	NA [NA; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	1,88 [0,88; 3,99]	1,82 [0,89; 3,75]	1,90 [-0,10; 3,80]	1,36 [0,64; 2,87]
Beckenschmerz	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	0,62 [0,24; 1,58]	0,62 [0,25; 1,58]	-0,70 [-2,30; 0,80]	0,39 [0,15; 1,04]
Endokrine Erkrankungen								
Gesamte SOC	66/803 (8,2)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	4,44 [2,10; 9,38]	4,10 [2,00; 8,44]	6,20 [3,90; 8,60]	3,13 [1,50; 6,55]
Hypothyreose	59/803 (7,3)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	6,36 [2,52; 16,03]	5,87 [2,38; 14,46]	6,10 [4,00; 8,20]	4,43 [1,77; 11,09]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	63/803 (7,8)	NA [60,52; NA]	13/398 (3,3)	NA [NA; NA]	2,51 [1,37; 4,60]	2,40 [1,34; 4,32]	4,60 [2,00; 7,10]	1,61 [0,87; 2,96]
Vertigo	23/803 (2,9)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	2,32 [0,88; 6,13]	2,28 [0,88; 5,96]	1,60 [0,00; 3,20]	1,57 [0,58; 4,20]
Ohrschmerzen	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,50 [0,55; 11,48]	2,48 [0,55; 11,25]	0,70 [-0,30; 1,80]	1,63 [0,35; 7,65]
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	32/803 (4,0)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	2,28 [1,00; 5,20]	2,24 [1,00; 5,00]	2,20 [0,30; 4,10]	1,74 [0,76; 3,98]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Cholelithiasis	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,02 [0,57; 7,17]	2,00 [0,57; 7,04]	0,80 [-0,40; 1,90]	1,60 [0,45; 5,73]
Erkrankungen des Immunsystems⁷								
Gesamte SOC	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	1,17 [0,53; 2,58]	1,16 [0,54; 2,52]	0,40 [-1,50; 2,20]	0,78 [0,35; 1,74]
Jahreszeitbedingte Allergie	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,00 [0,56; 7,20]	2,00 [0,56; 7,05]	0,70 [-0,40; 1,90]	1,32 [0,36; 4,80]
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen								
Gesamte SOC	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,51 [0,48; 4,72]	1,50 [0,49; 4,64]	0,50 [-0,80; 1,80]	0,97 [0,30; 3,09]
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (4)								

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich innerhalb der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* auf dem 5 % Niveau signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Obstipation* (HR=0,69 [0,49; 0,97]) sowie *Schmerzen Oberbauch* (HR=0,61 [0,39; 0,96]).

In der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=1,21 [1,00; 1,45]). Innerhalb der SOC zeigen sich auf dem 5 % Niveau signifikante Unterschiede bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Ermüdung* (HR=1,40 [1,10; 1,80]) sowie *Fieber* (HR=3,98 [1,42; 11,14]).

Innerhalb der *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* ergeben sich zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen auf dem 5 % Niveau signifikante Unterschiede hinsichtlich folgender PT: *Arthralgie* (HR=1,74 [1,19; 2,54]) sowie *Rückenschmerzen* (HR=0,72 [0,52; 0,98]).

Innerhalb der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* ergibt sich zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT: *Harnwegsinfektion* (HR=0,63 [0,42; 0,93]).

In der *SOC Gefäßerkrankungen* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=1,31 [1,06; 1,61]). Innerhalb der SOC zeigt sich ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Hitzewallung* (HR=1,63 [1,11; 2,39]).

In der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Analyse (HR=2,47 [1,90; 3,21]). Innerhalb der SOC zeigen sich auf dem 5 % Niveau signifikante Unterschiede bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Ausschlag* (HR=2,93 [1,67; 5,17]), *Pruritus* (HR=3,96 [1,70; 9,24]), *Ausschlag makulopapulös* (HR=10,41 [2,52; 42,98]), *Alopezie* (HR=4,58 [1,39; 15,04]) sowie *Ausschlag generalisiert* (HR=9,36 [1,25; 69,95]).

In der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Analyse (HR=1,54 [1,22; 1,94]). Innerhalb der SOC ergibt sich zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT: *Geschmacksstörung* (HR=4,66 [2,01; 10,80]).

Es zeigt sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in der *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

(HR=0,64 [0,52; 0,78]). Innerhalb der SOC zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen auf dem 5 % Niveau signifikante Unterschiede hinsichtlich folgender PT: *Harnretention* (HR=0,35 [0,23; 0,55]), *Hydronephrose* (HR=0,35 [0,19; 0,64]), *Hämaturie* (HR=0,59 [0,40; 0,85]), *Pollakisurie* (HR=0,54 [0,34; 0,84]), *Nykturie* (HR=0,56 [0,35; 0,90]) sowie *Harndrang* (HR=0,43 [0,19; 0,94]).

In der *SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=1,54 [1,21; 1,96]). Innerhalb der SOC zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen auf dem 5 % Niveau signifikante Unterschiede hinsichtlich folgender PT: *Hypercholesterinämie* (HR=4,35 [1,73; 10,91]) sowie *Hypertriglyzeridämie* (HR=3,23 [1,18; 9,39]).

In der *SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=1,35 [1,04; 1,74]). Innerhalb der SOC zeigt sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT: *Sturz* (HR=1,50 [1,05; 2,15]).

In der *SOC Untersuchungen* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=1,65 [1,26; 2,17]). Innerhalb der SOC zeigen sich auf dem 5 % Niveau signifikante Unterschiede bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Gewicht erniedrigt* (HR=2,42 [1,59; 3,67]), *Thyreotropin im Blut erhöht* (HR=5,74 [1,36; 24,27]) sowie *Kreatinin im Blut erhöht* (HR=0,39 [0,17; 0,90]).

In der *SOC Endokrine Erkrankungen* zeigt sich zwischen den Studienarmen ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=3,13 [1,50; 6,56]). Innerhalb der SOC zeigt sich ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Hypothyreose* (HR=4,43 [1,77; 11,09]).

Für den Dezember Datenschnitt zeigen die Abbildung 4-191 bis Abbildung 4-226 die zu den zeitadjustierten Analysen der SOC und PT korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven.

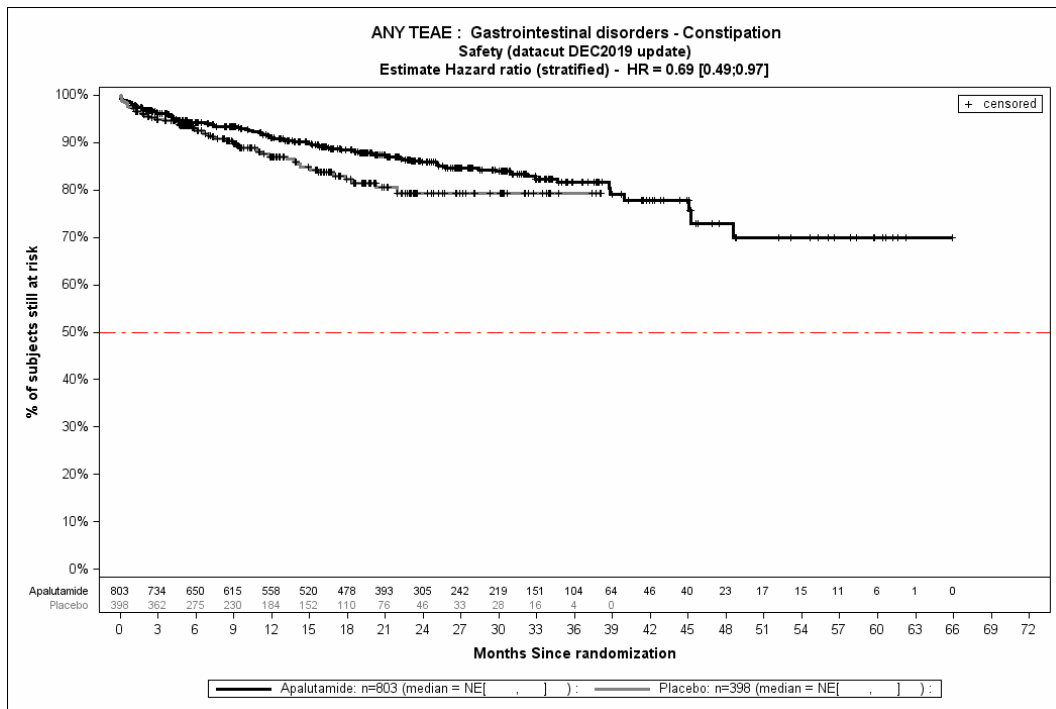


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Obstipation aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

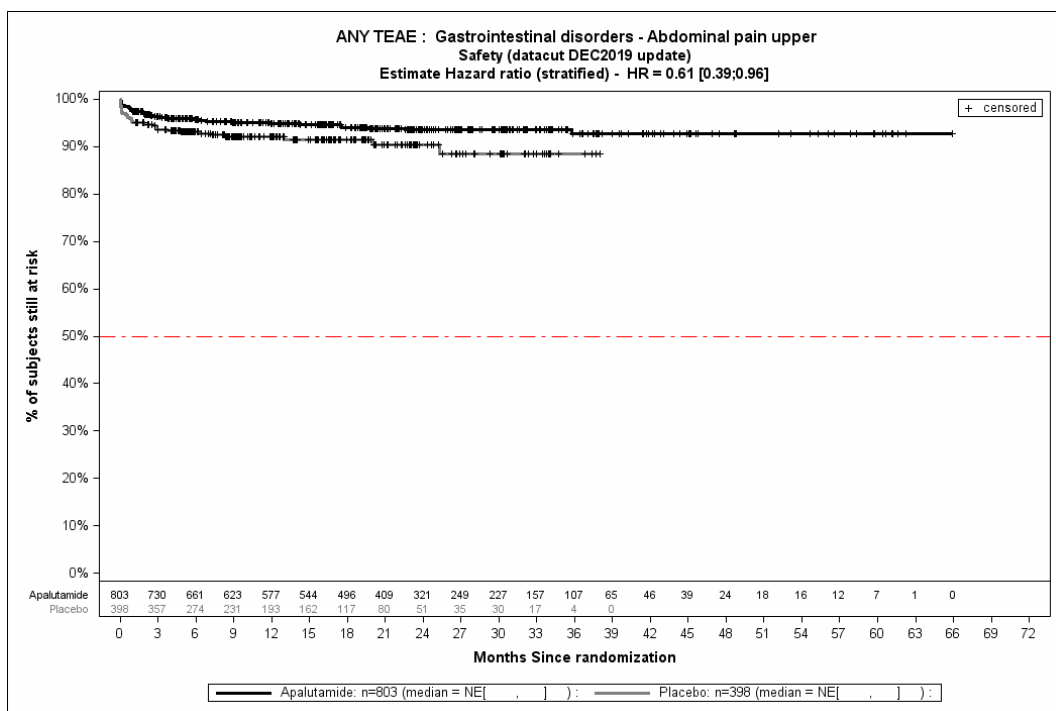


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Schmerzen Oberbauch aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

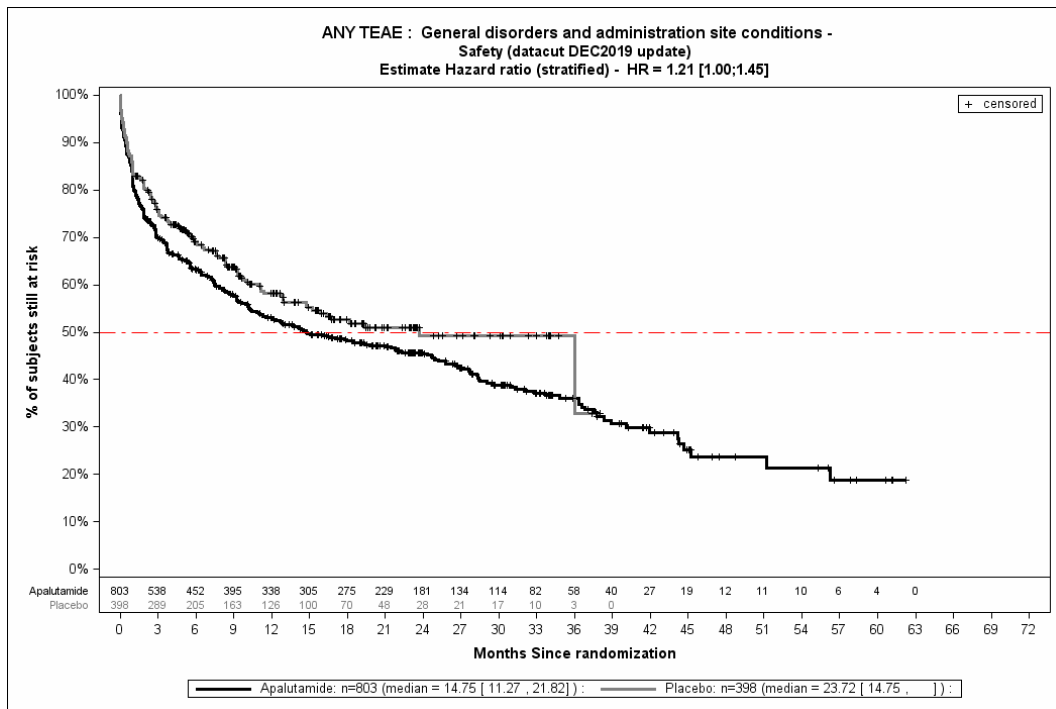


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

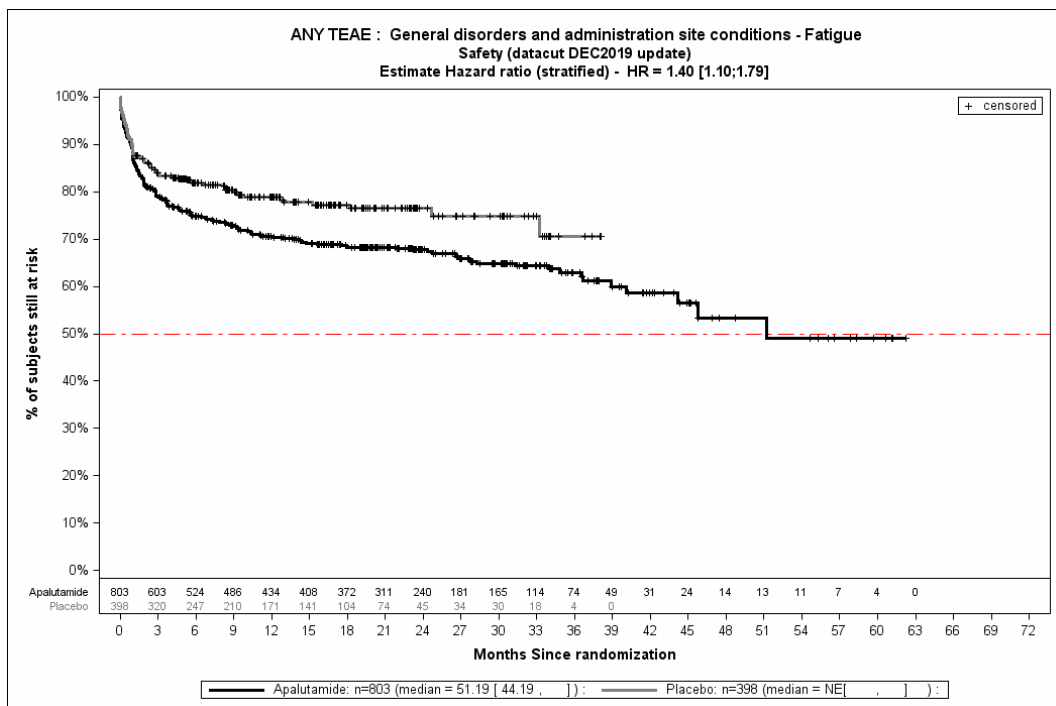


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ermüdung aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

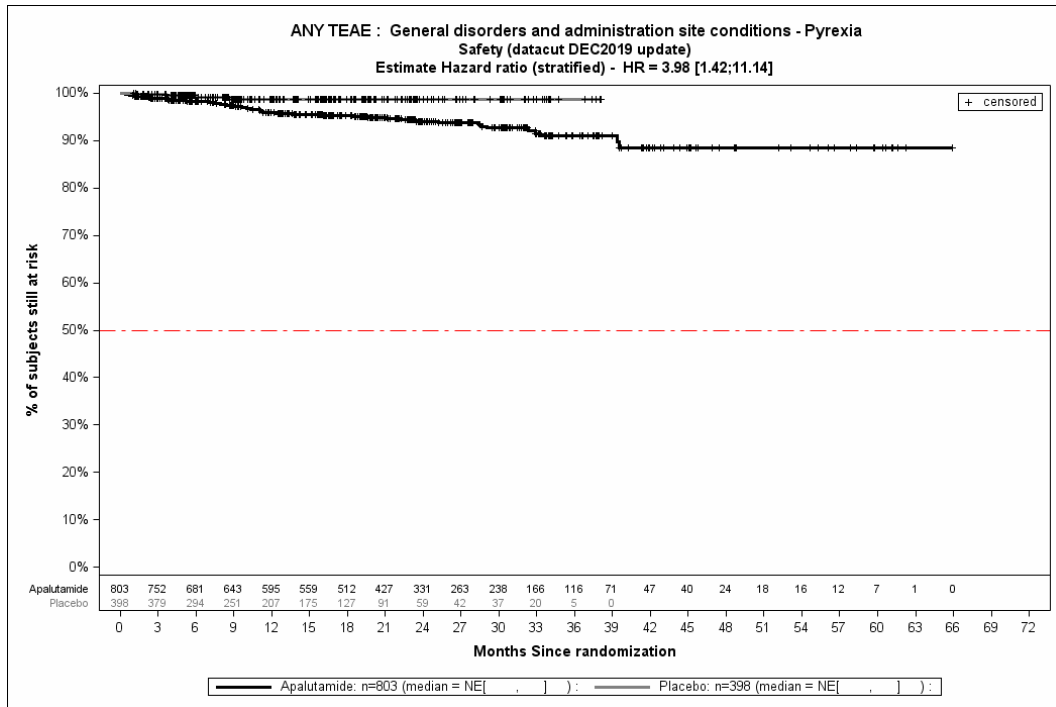


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Fieber aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

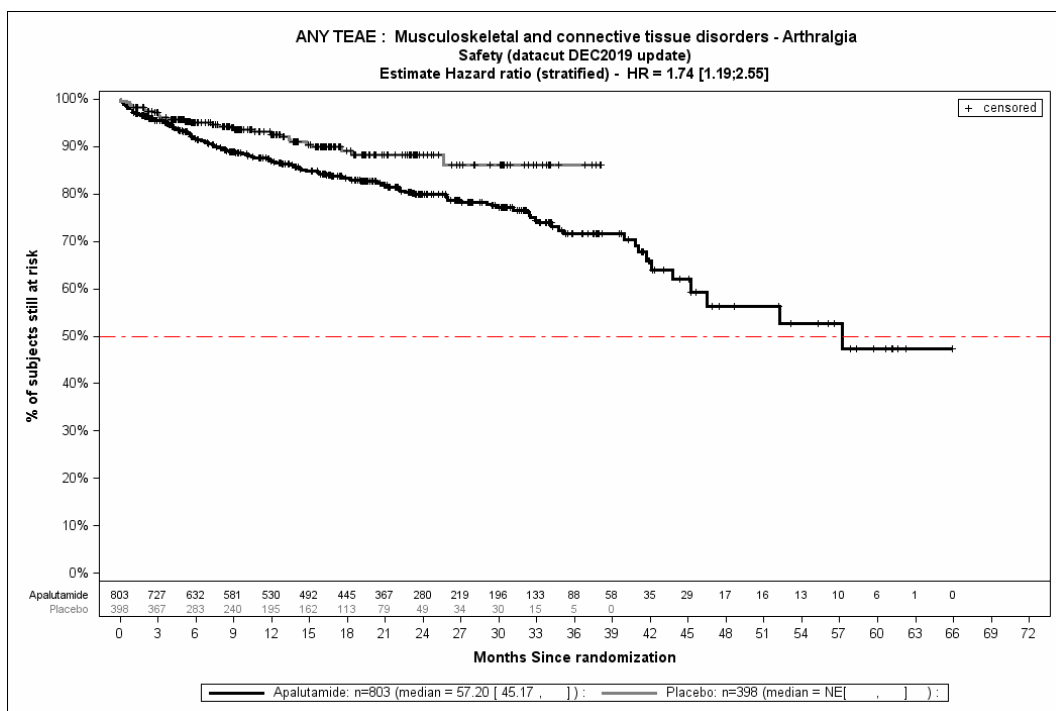


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Arthralgie aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

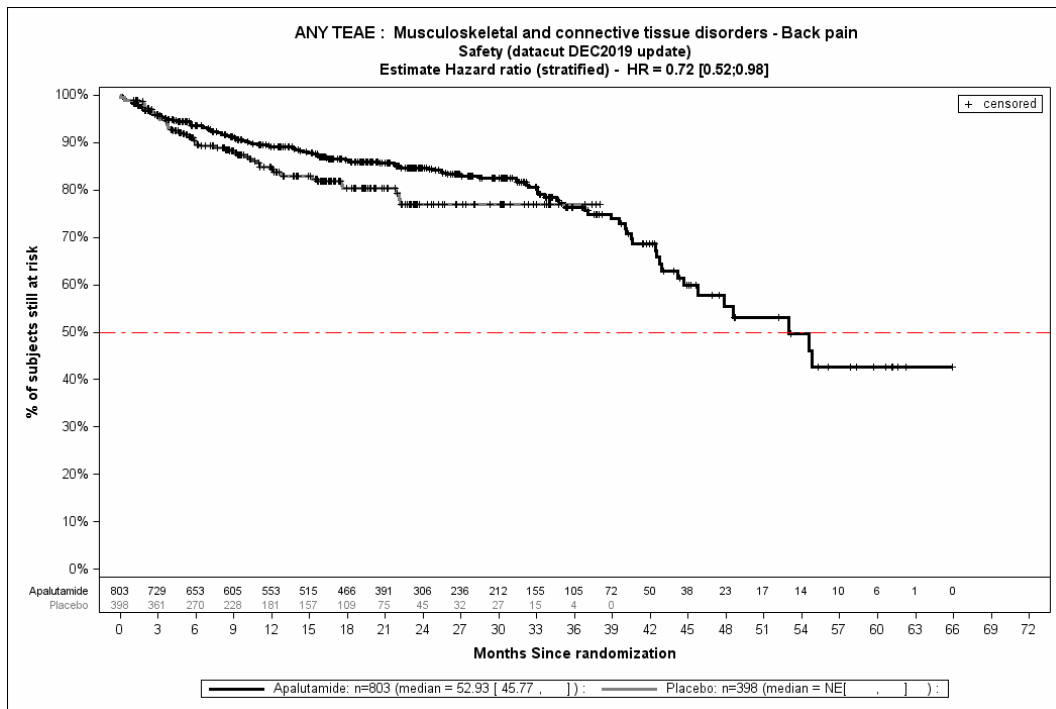


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Rückenschmerzen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

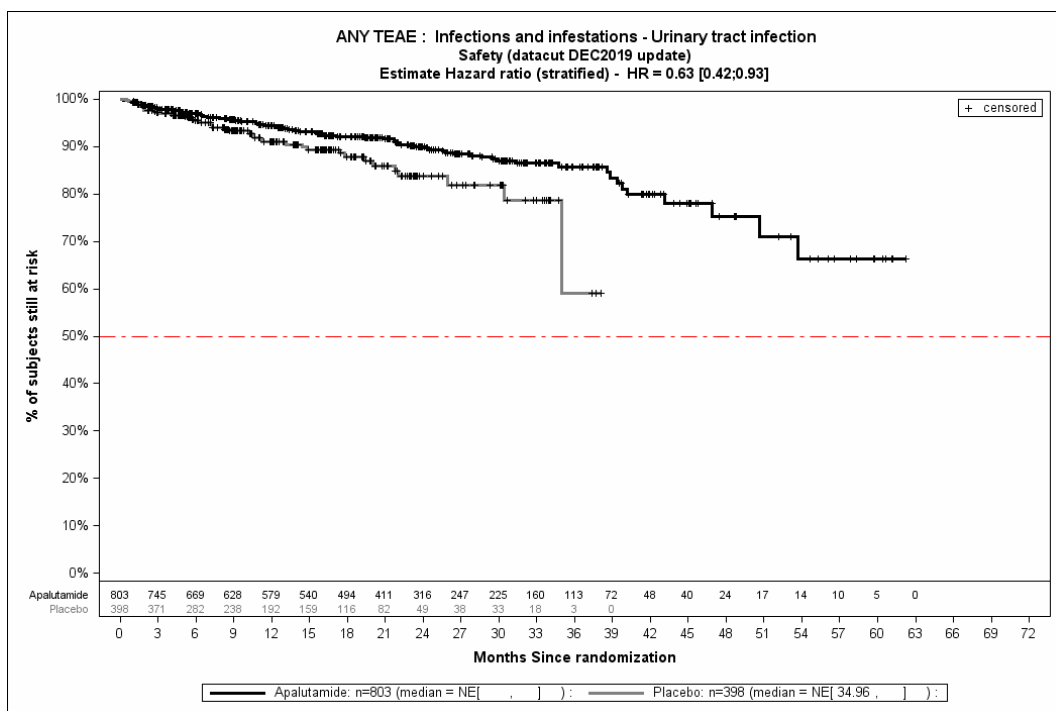


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Harnwegsinfektion aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

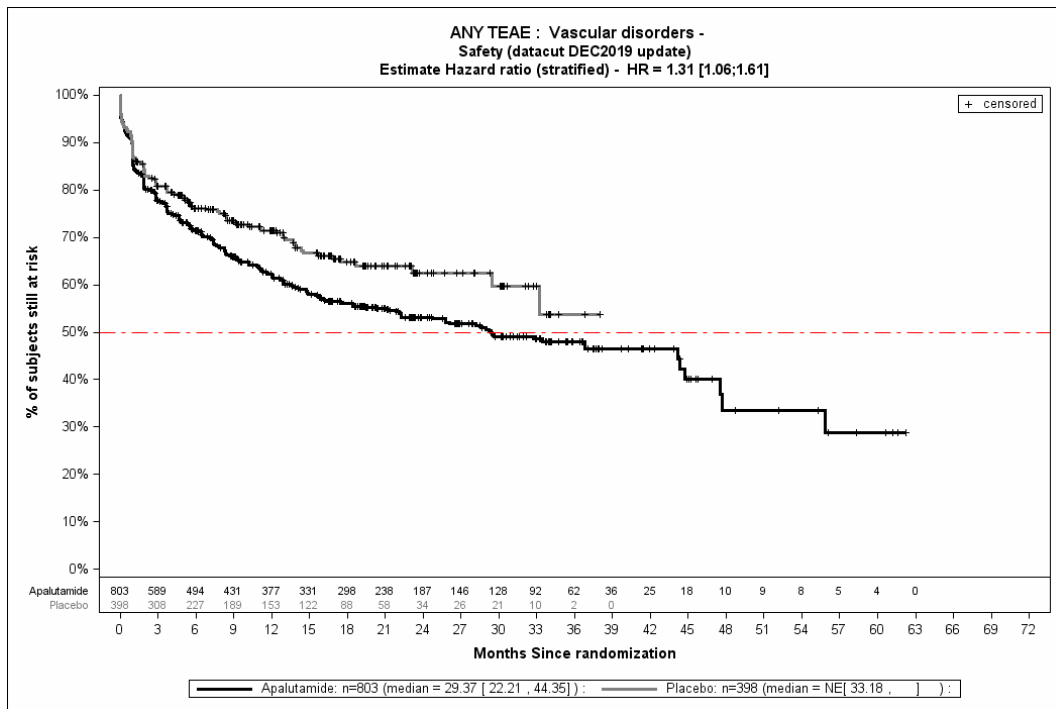


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Gefäßerkrankungen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

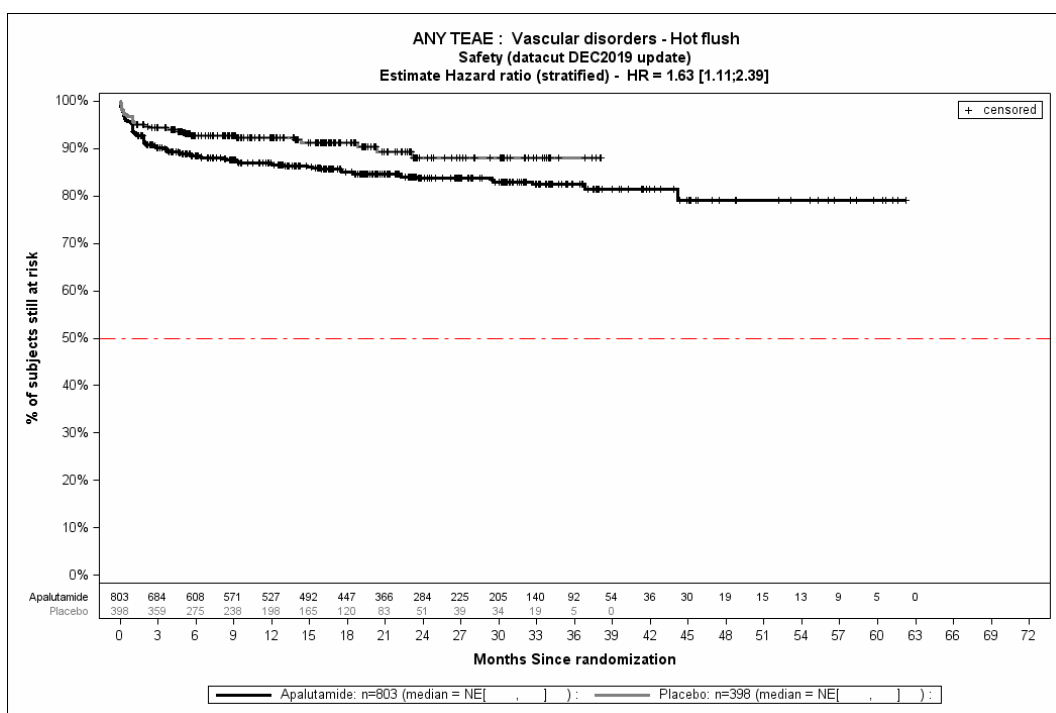


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hitzewallung aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

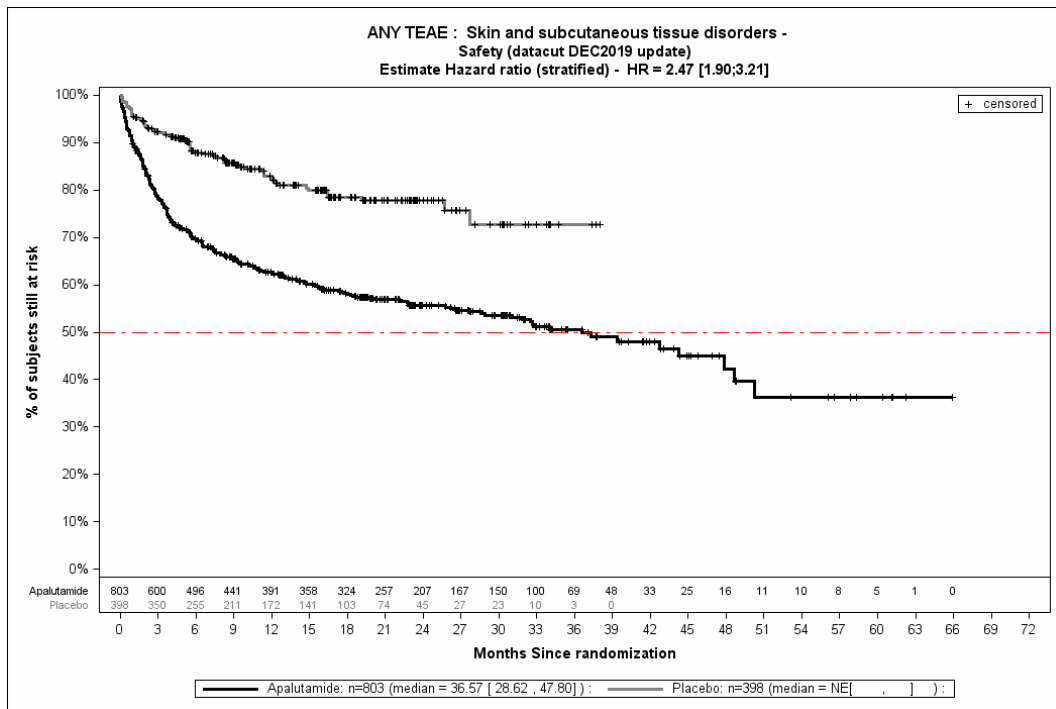


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

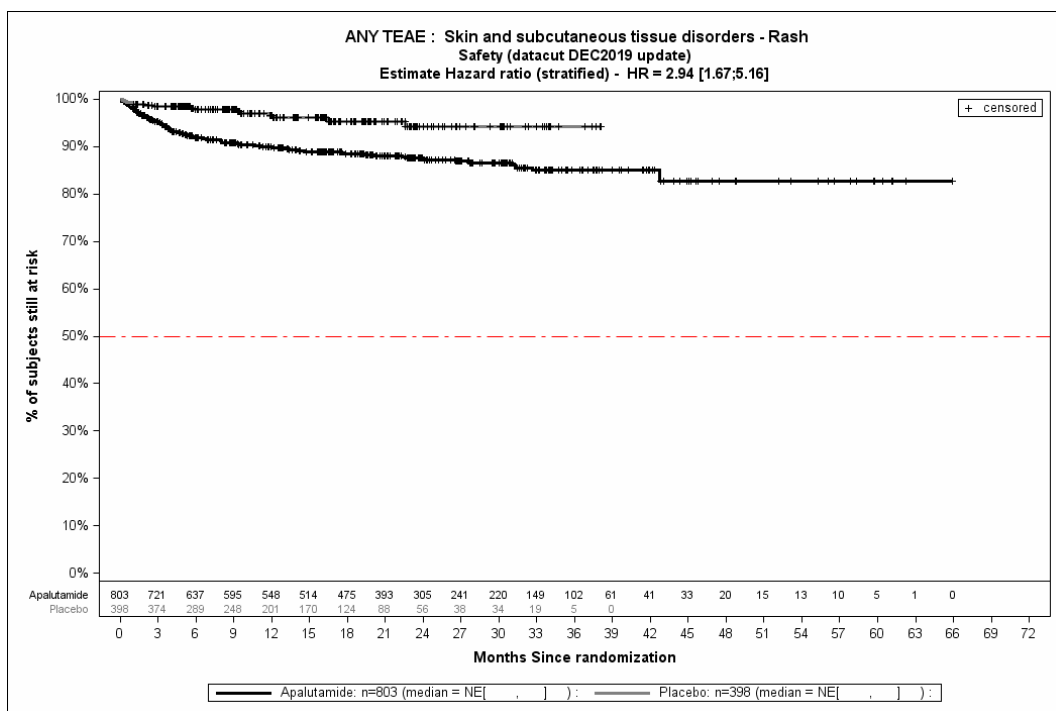


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ausschlag aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

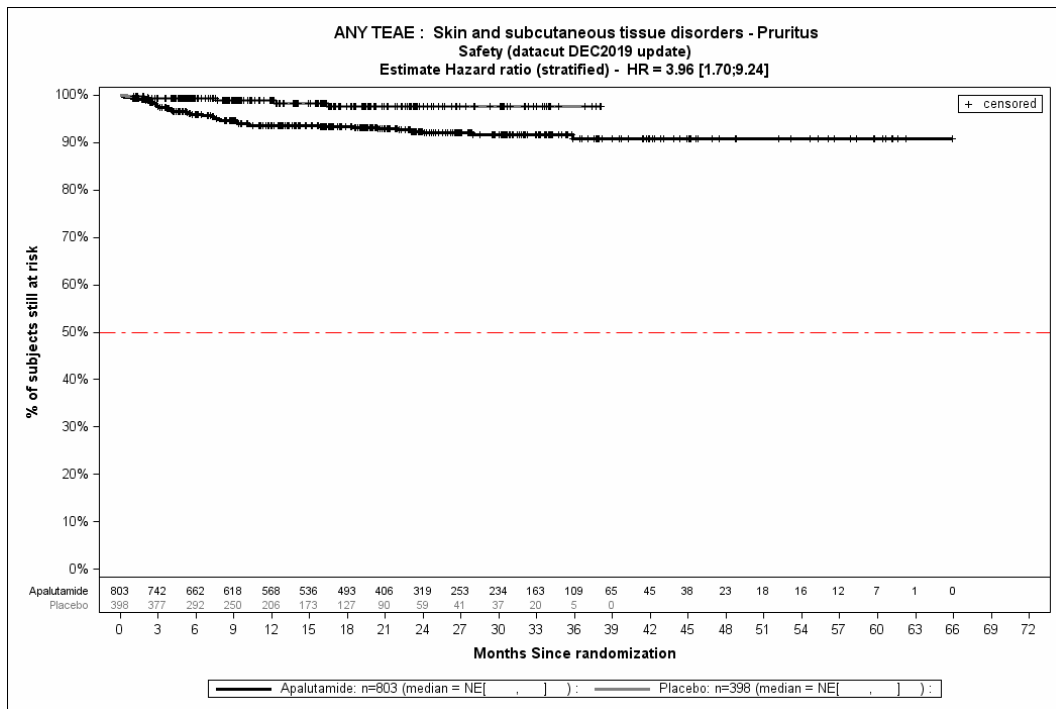


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Pruritus aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

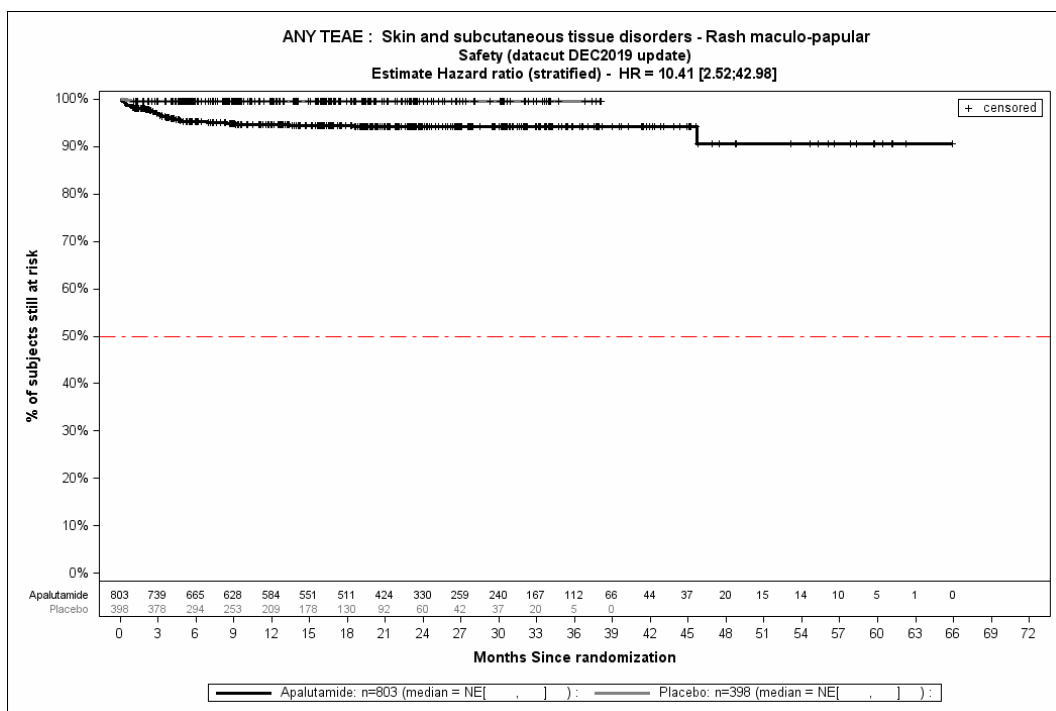


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ausschlag makulo-papulös aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

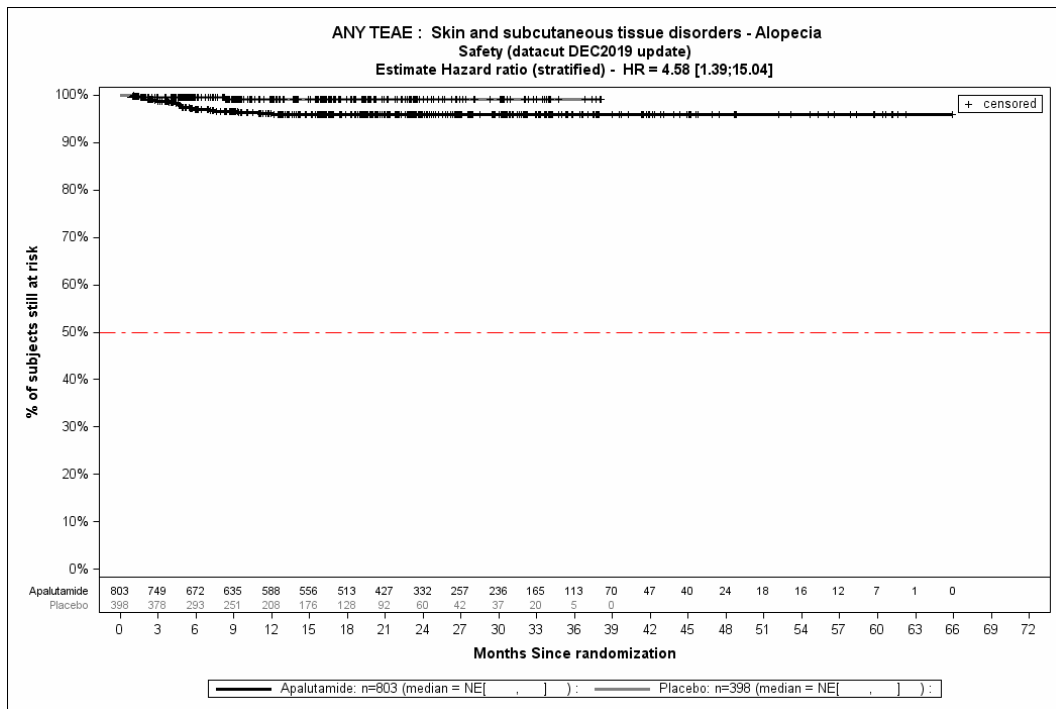


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Alopecie aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

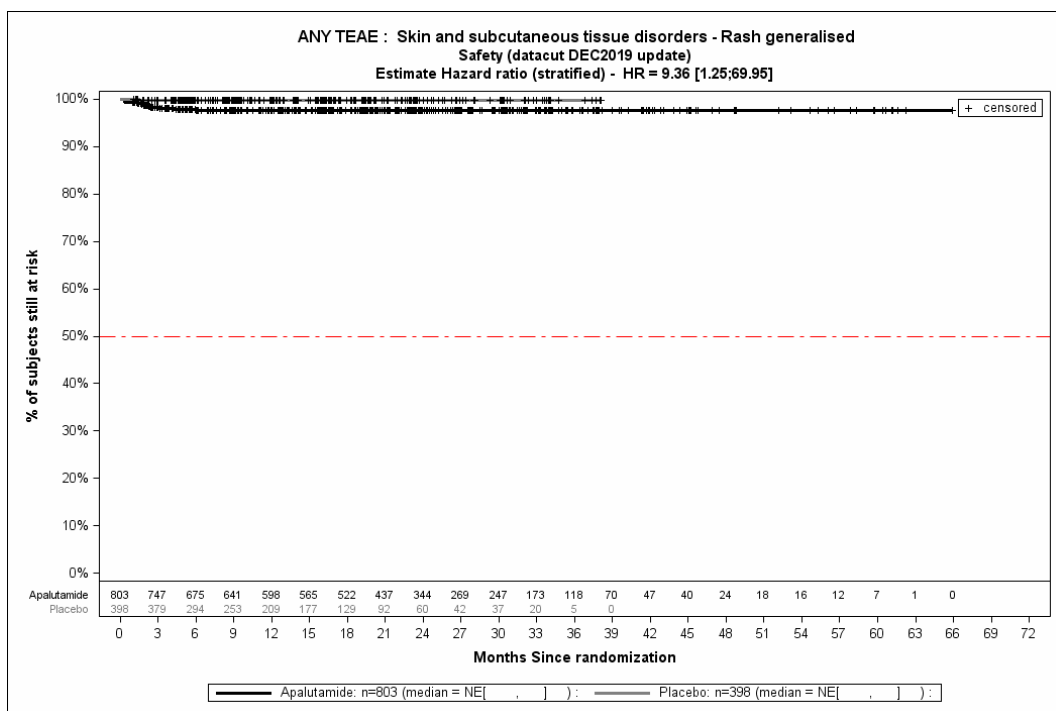


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Ausschlag generalisiert aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

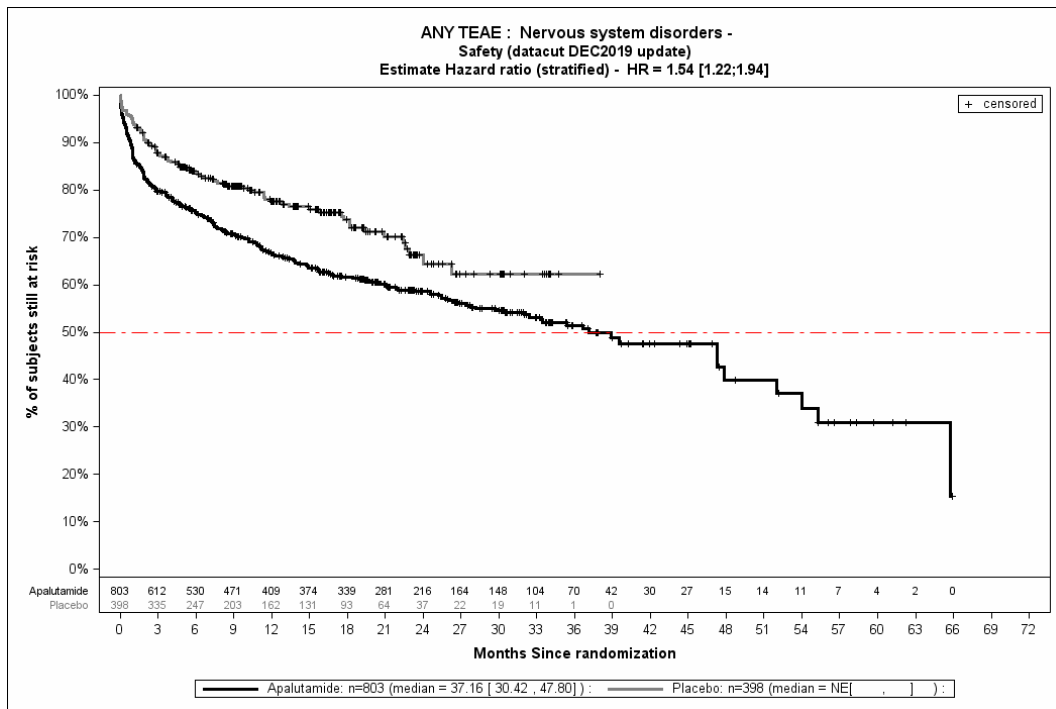


Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

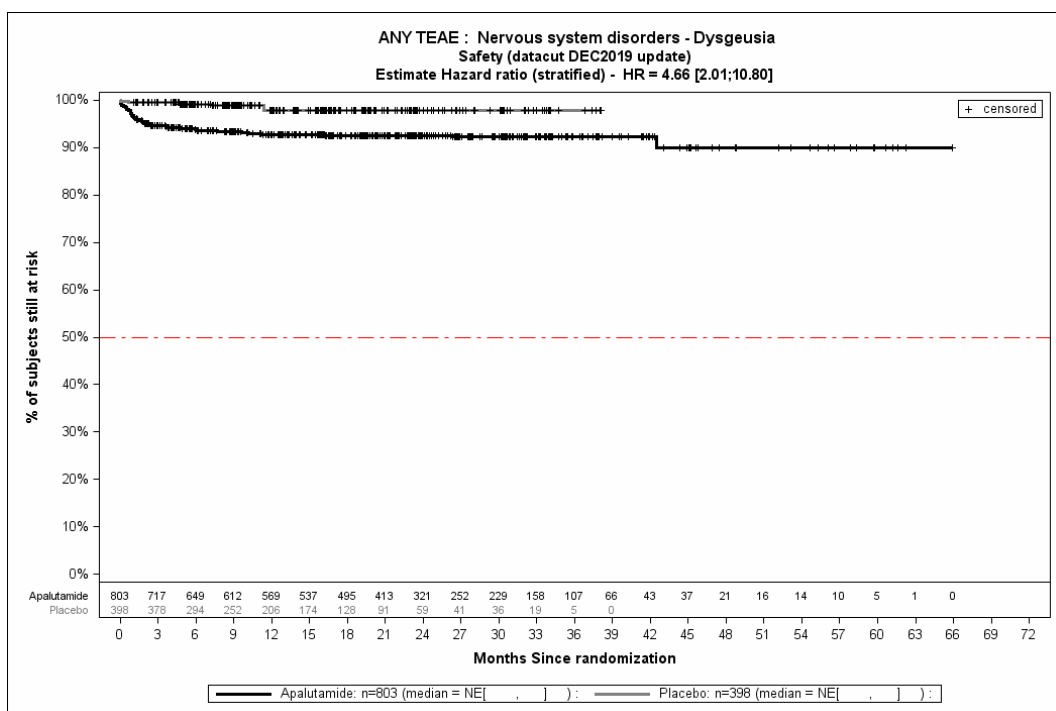


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Geschmacksstörung aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

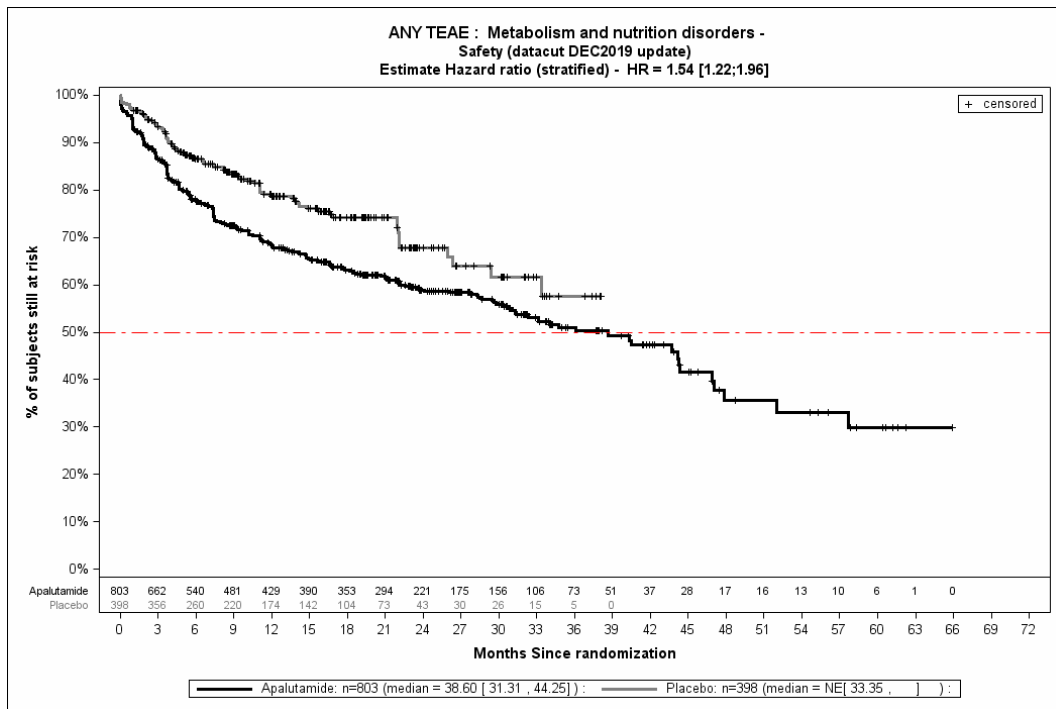


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

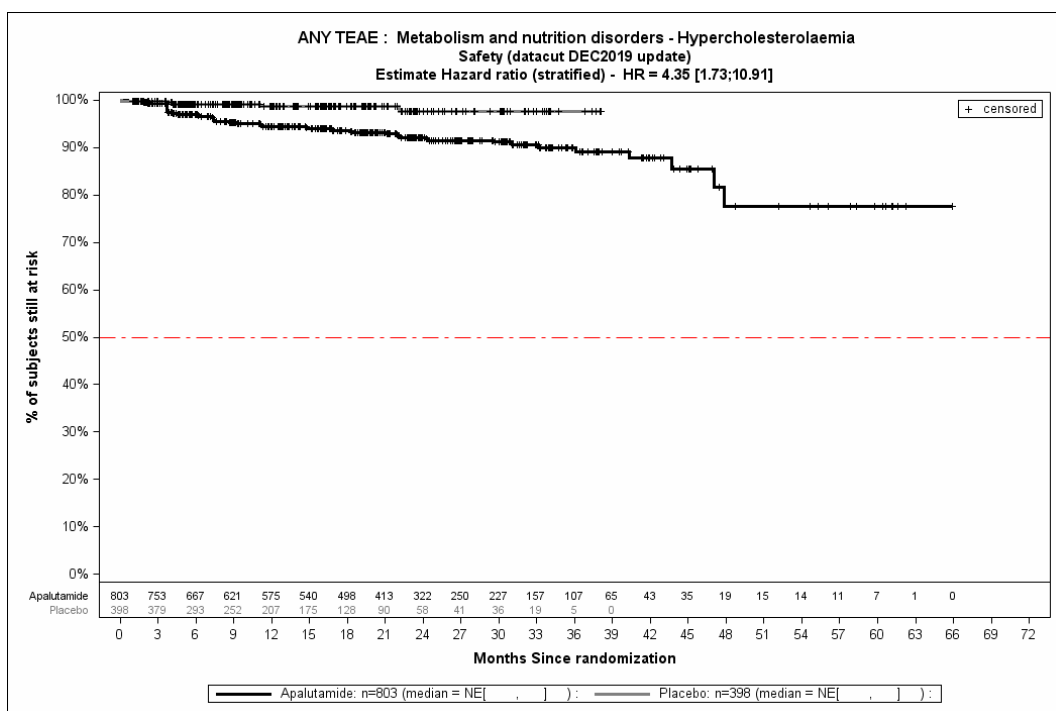


Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hypercholesterinämie aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

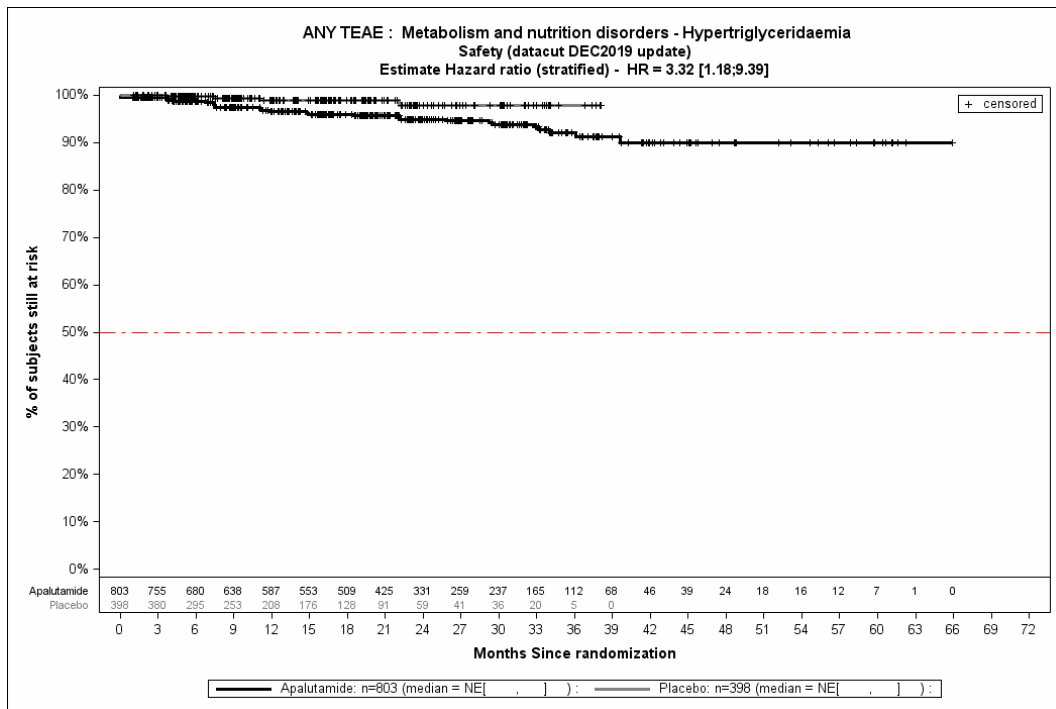


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hypertriglyceridämie aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

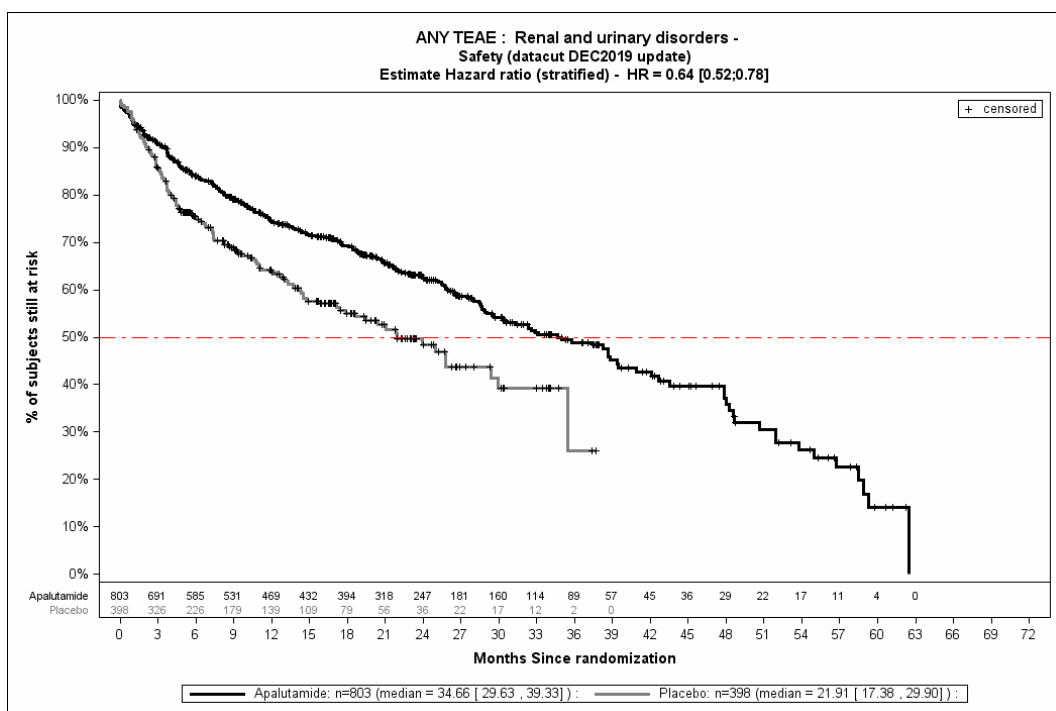


Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

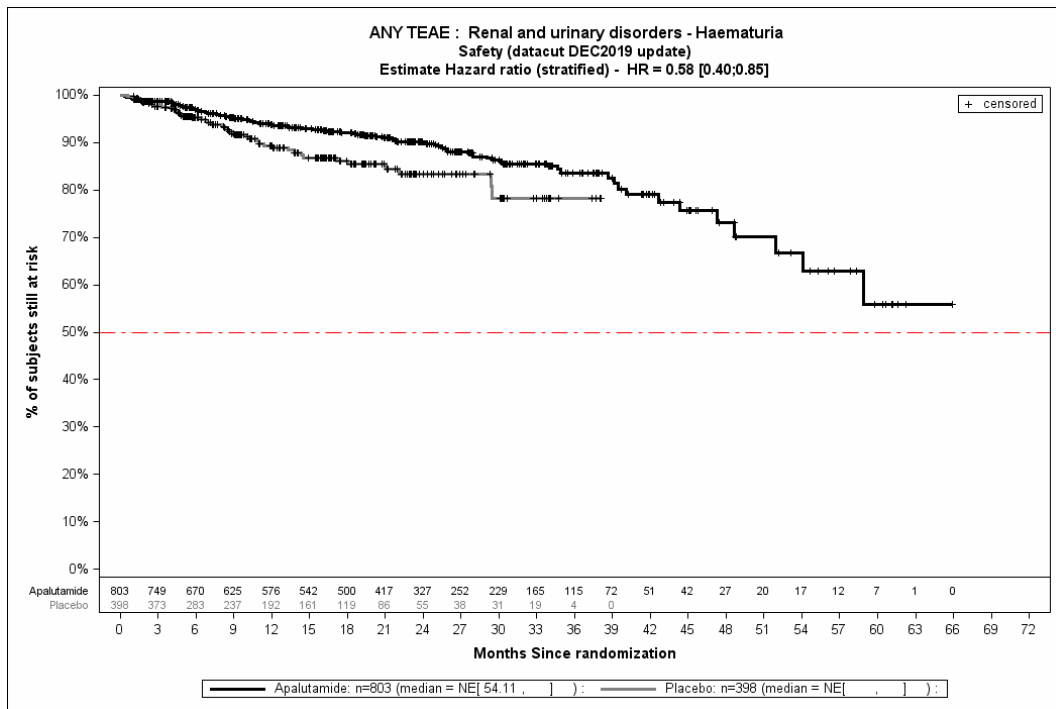


Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hämaturie aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

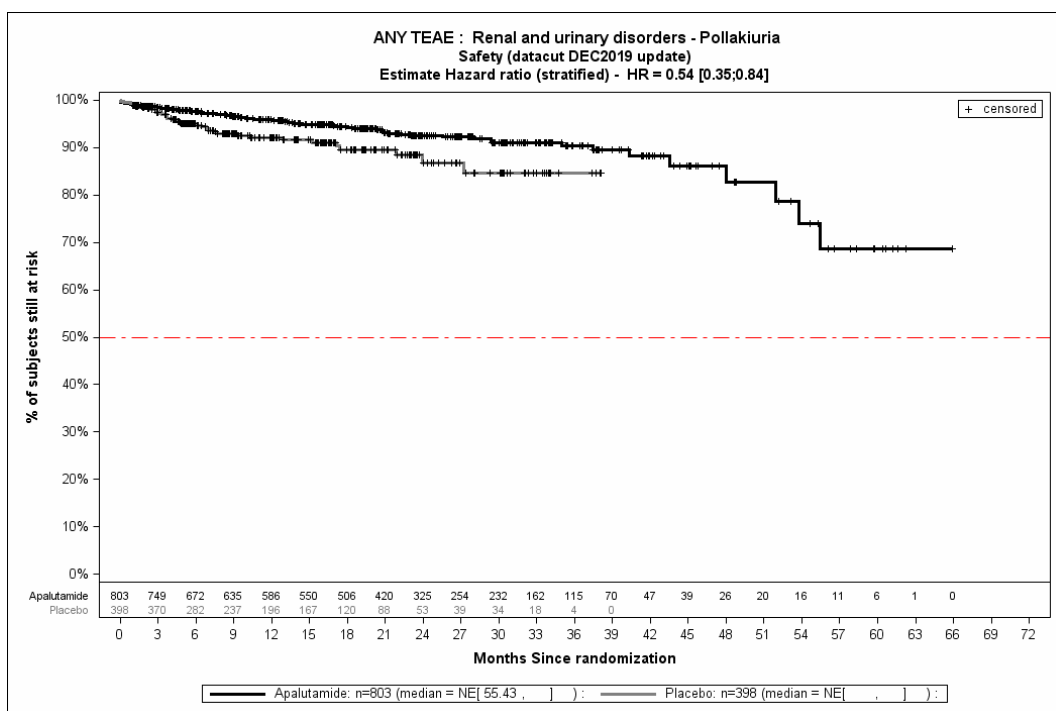


Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Pollakisurie aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

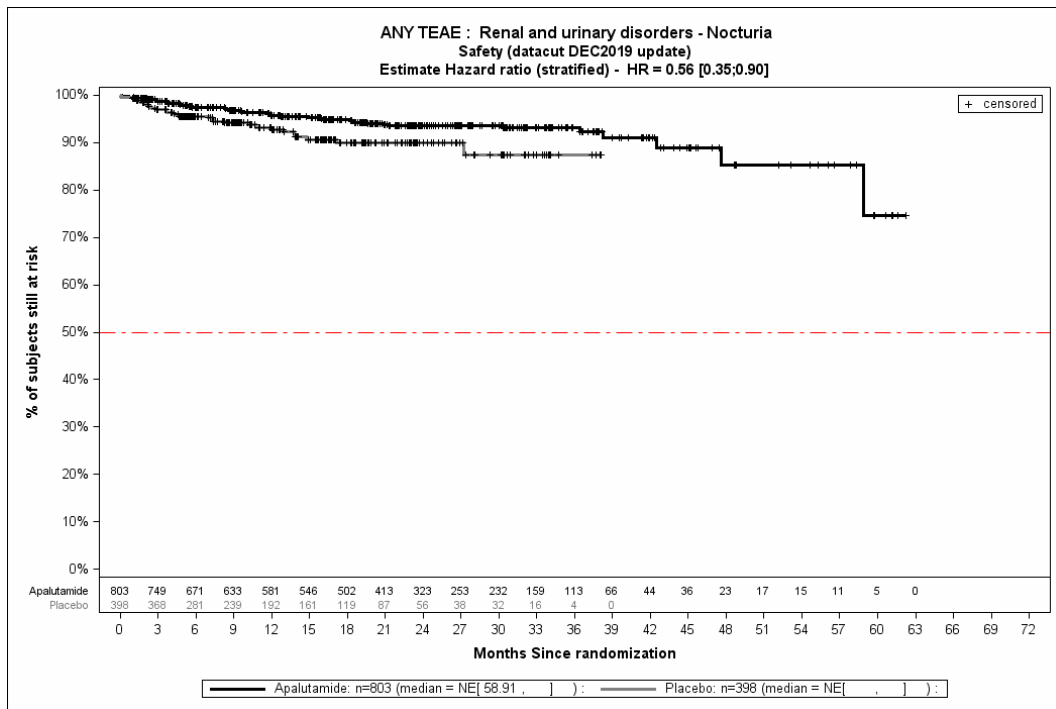


Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Nykturie aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

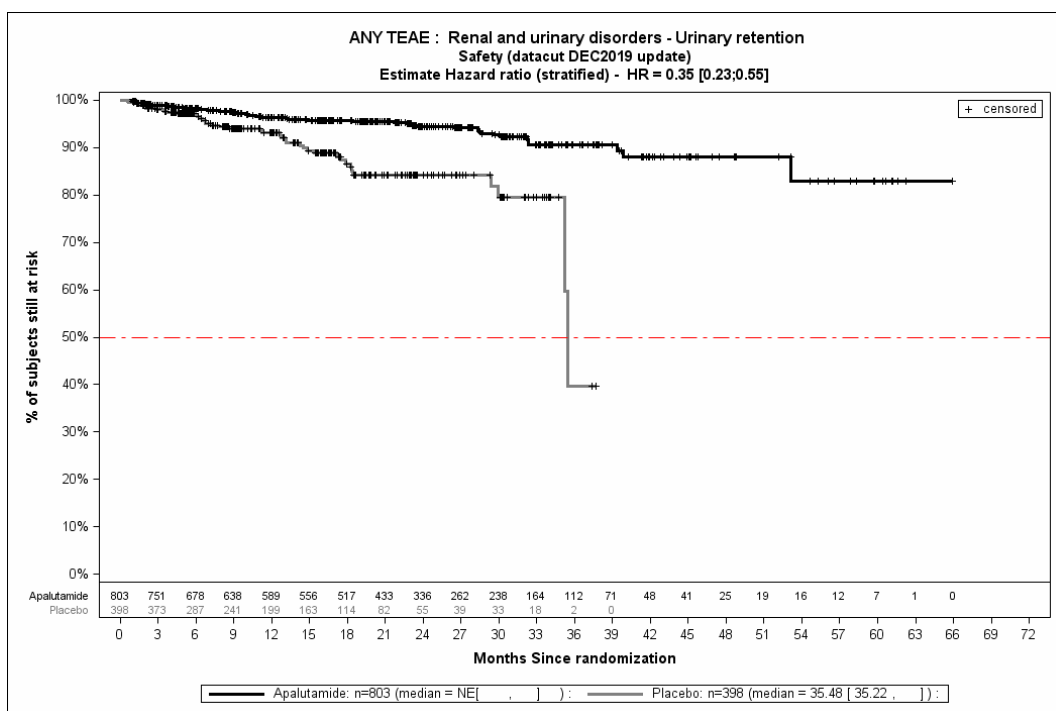


Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Harnretention aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

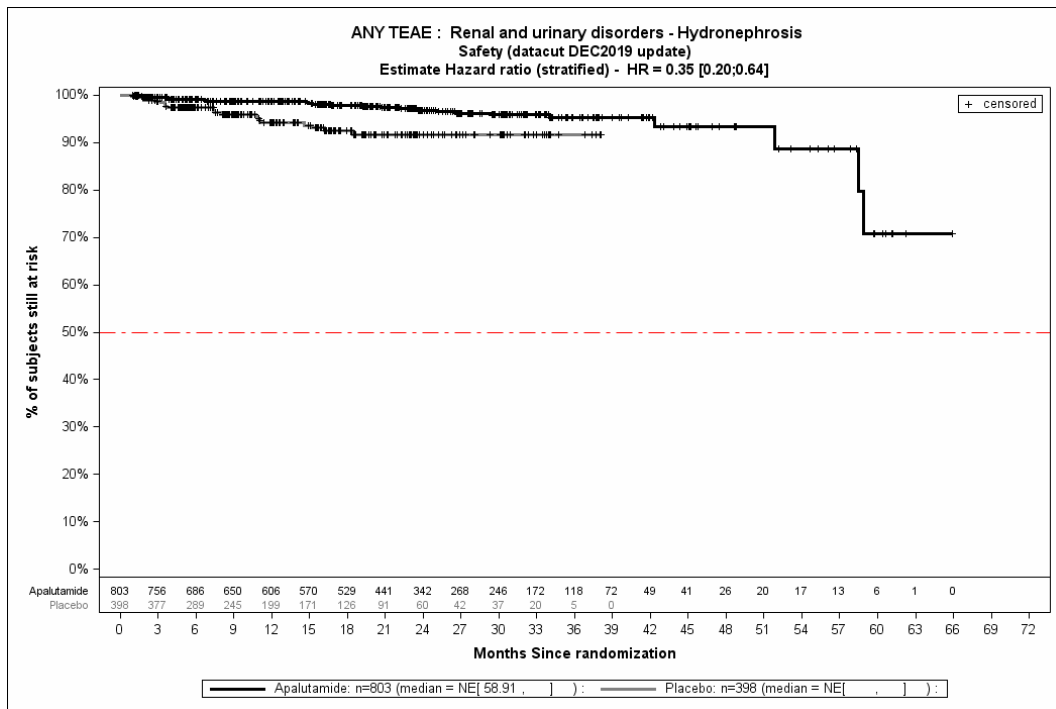


Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hydronephrose aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

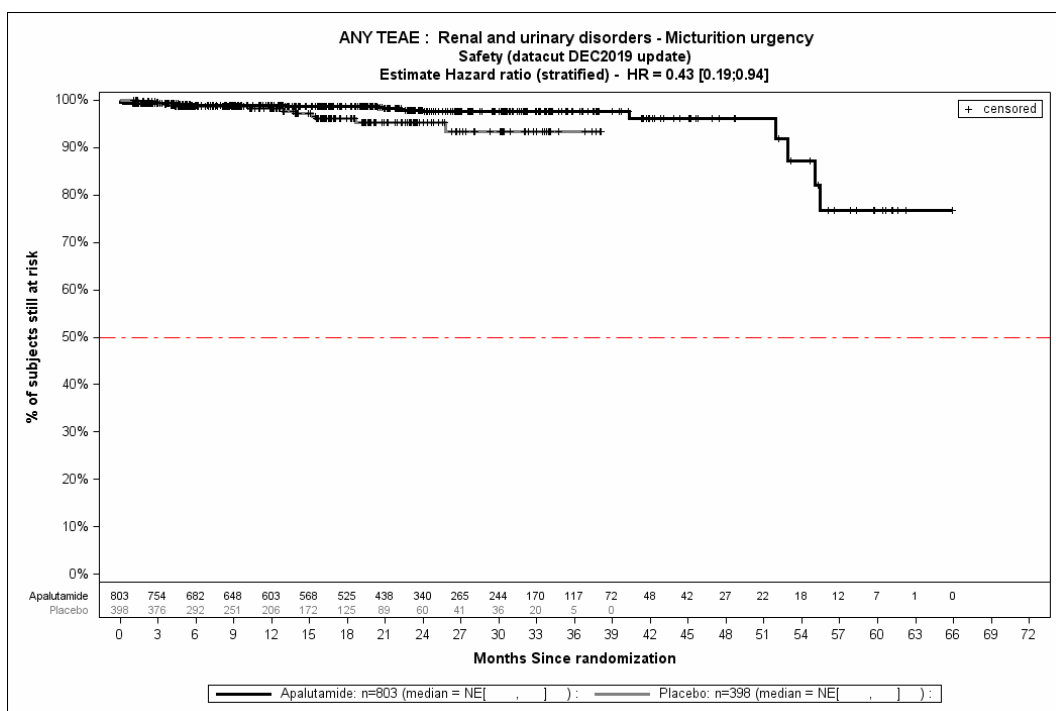


Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Harndrang aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

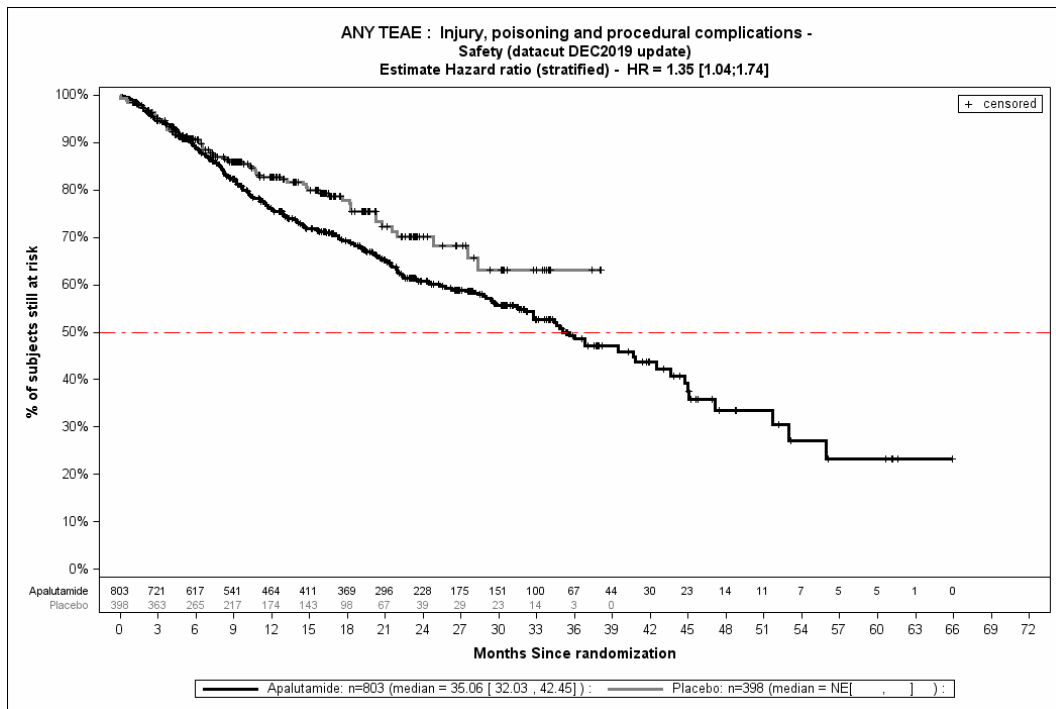


Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

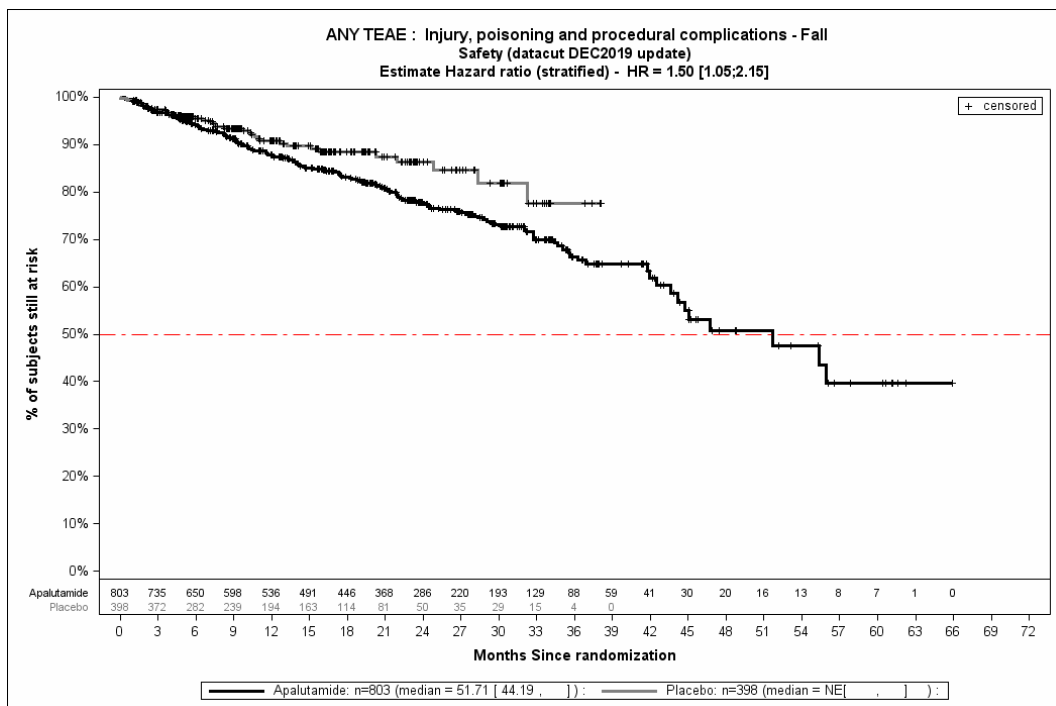


Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche PT – Sturz aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

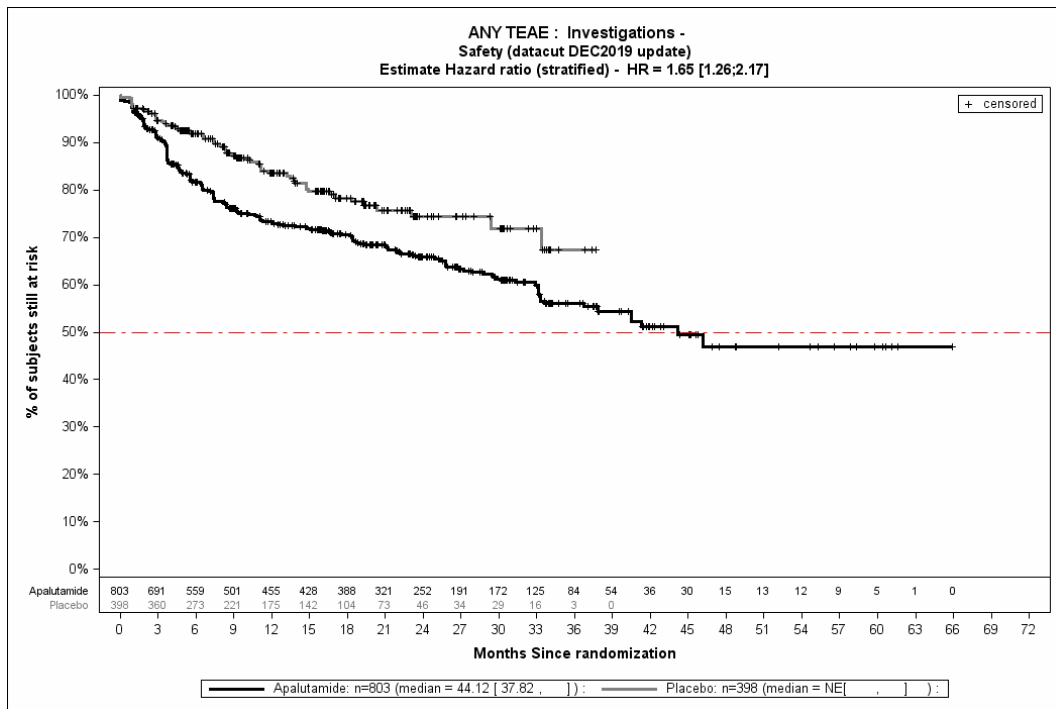


Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Untersuchungen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

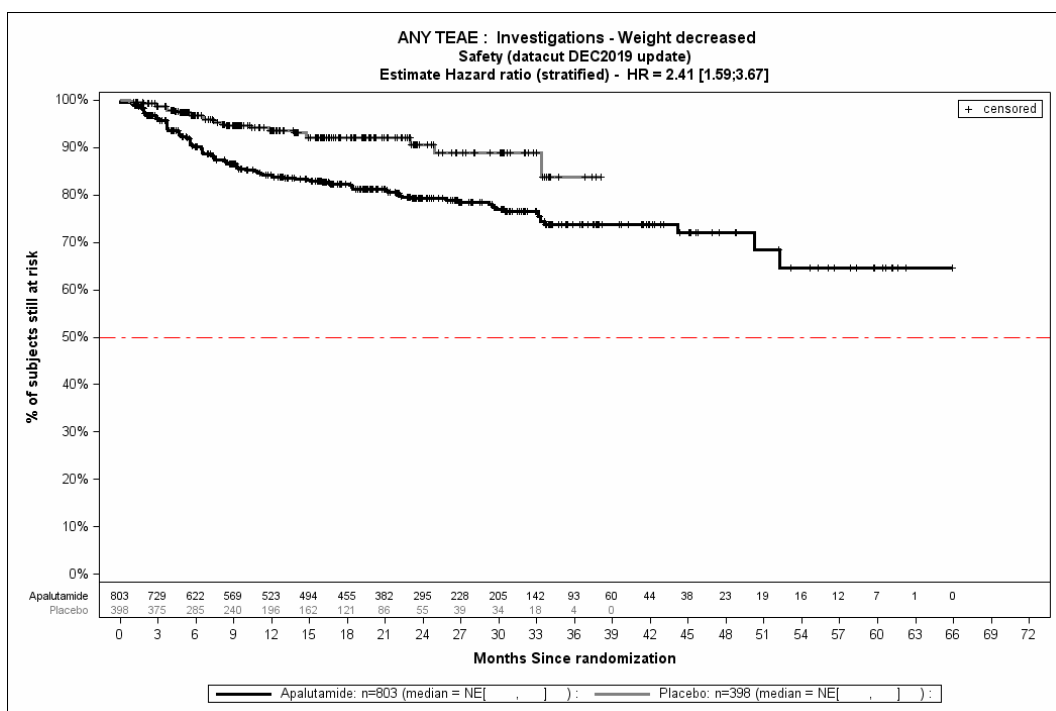


Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Gewicht erniedrigt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

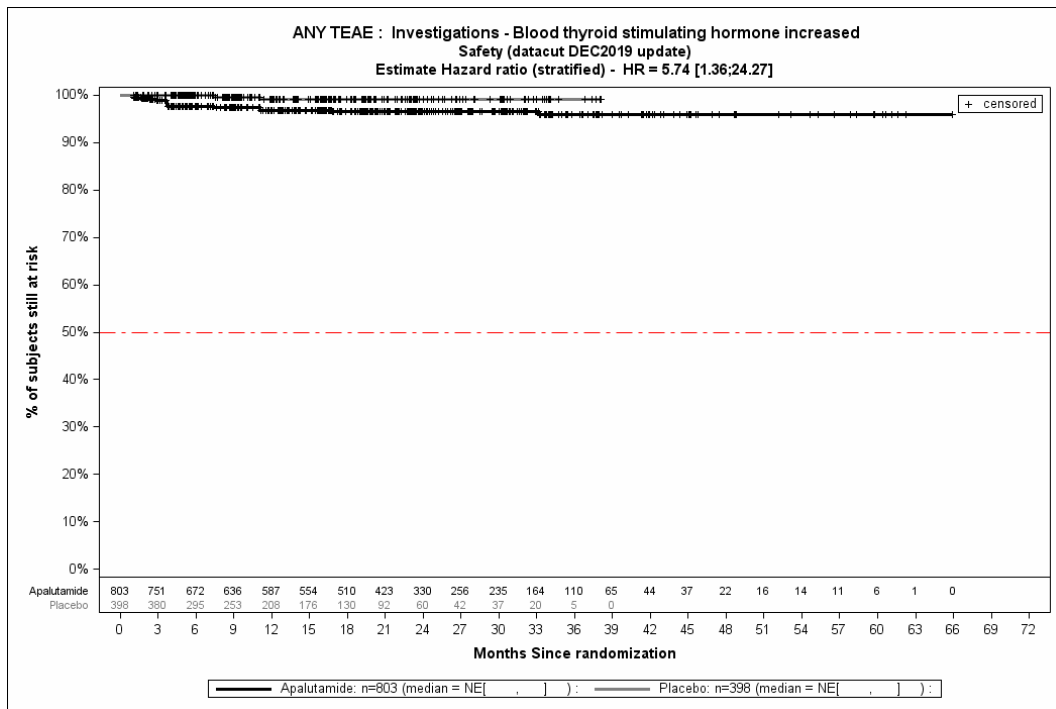


Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Thyreotropin im Blut erhöht aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

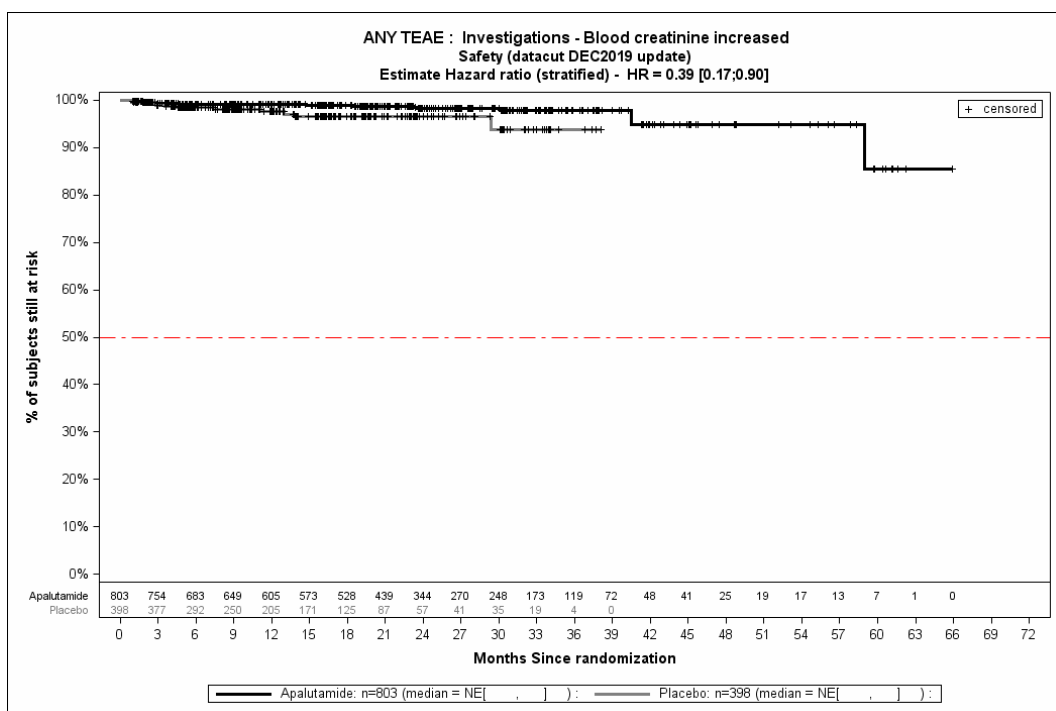


Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Kreatinin im Blut erhöht aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

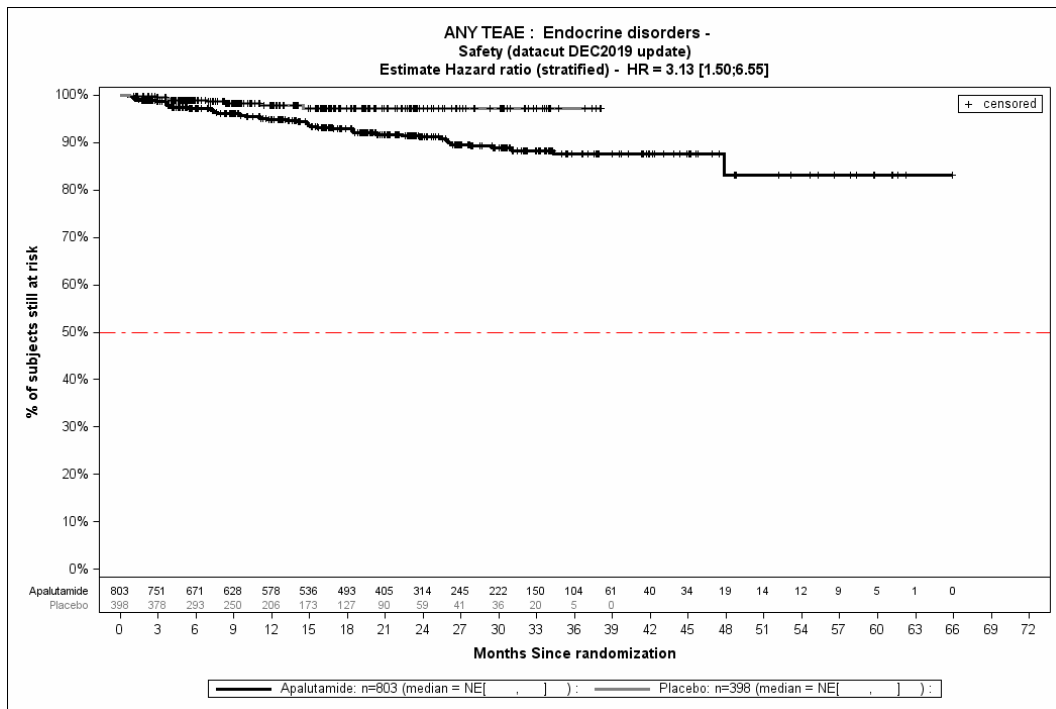


Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Endokrine Erkrankungen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

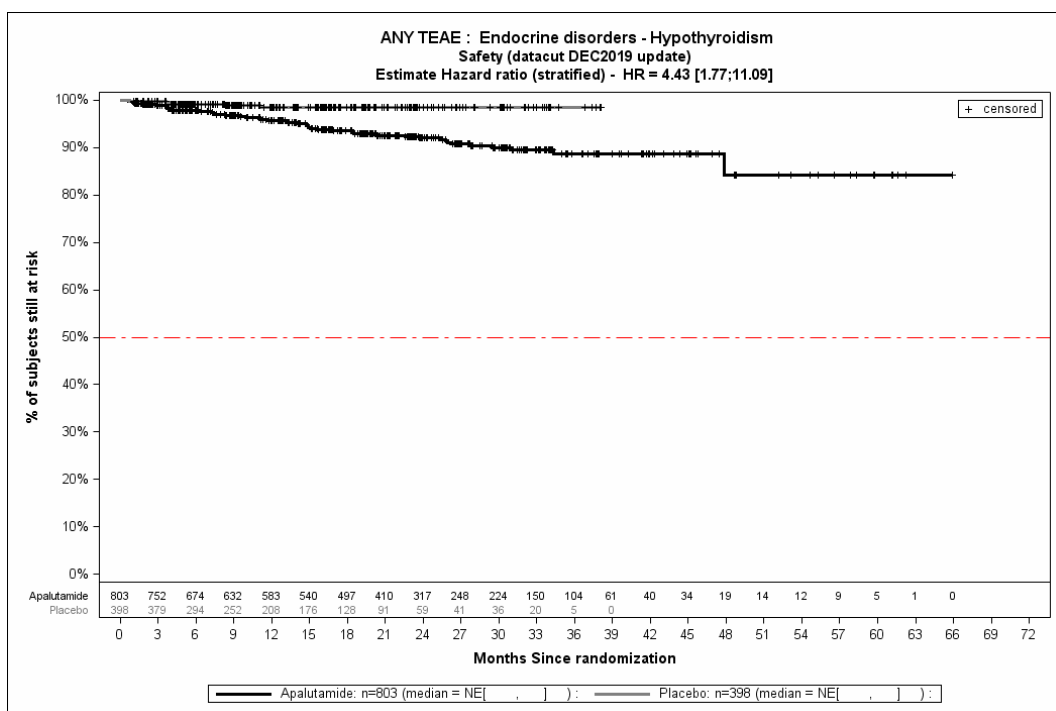


Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Jegliche UE – PT Hypothyreose aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

4.3.1.3.1.12.2 Verträglichkeit – Schwerwiegende UE

Schwerwiegende UE – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 204 Ereignisse (25,4%) und im Kontrollarm 93 Ereignisse (23,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 35,25 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,62; 1,03] p=0,0813). Abbildung 4-227 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier Kurve.

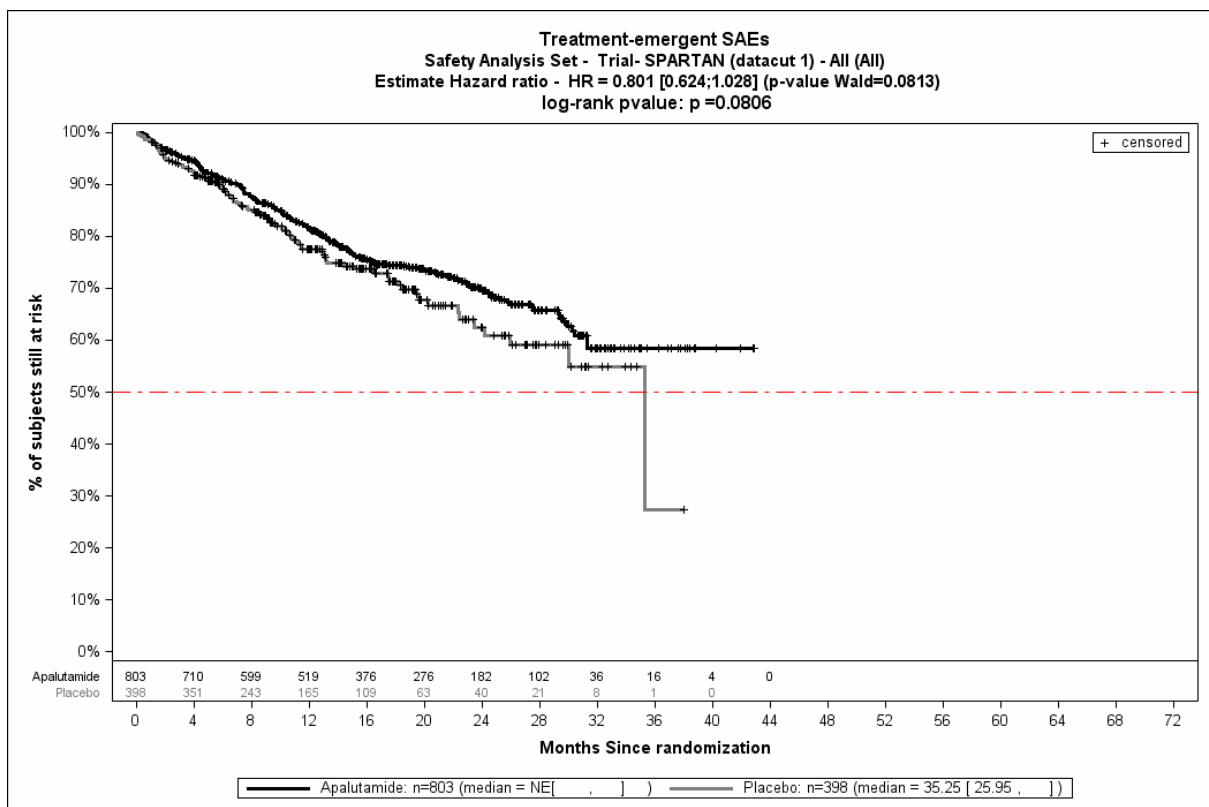


Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurve der Schwerwiegenden UE aus SPARTAN – primäre Analyse
Quelle: (2)

Schwerwiegende UE: Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – primäre Analyse

Tabelle 4-77 umfasst die Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT für *Schwerwiegende UE* auf Basis der primären Analyse. Im Folgenden wird eine Beschreibung jener SOC und PT vorgenommen, für die in den zeitadjustierten Analysen ein signifikantes Ergebnis vorliegt und die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse zu Schwerwiegende UE auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten pro Studienarm aus SPARTAN – primäre Analyse

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	48/803 (6,0)	NA [NA; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	2,75 [1,34; 5,67] 0,0044	2,65 [1,31; 5,36] 0,0065	3,70 [1,50; 5,90] 0,0009	1,88 [0,91; 3,86] 0,0872	0,0823
Harnwegsinfektion	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	1,66 [0,45; 6,07] 0,6540	1,65 [0,46; 5,99] 0,4443	0,50 [-0,70; 1,60] 0,4003	1,11 [0,30; 4,11] 0,8784	0,8784
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	41/803 (5,1)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	4,28 [1,67; 10,94] 0,0008	4,07 [1,62; 10,22] 0,0028	3,90 [2,00; 5,70] 0,0001	3,04 [1,20; 7,74] 0,0195	0,0140
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Gesamte SOC	40/803 (5,0)	NA [NA; NA]	38/398 (9,5)	35,25 [35,25; NA]	0,49 [0,31; 0,78] 0,0044	0,52 [0,34; 0,80] 0,0026	-4,60 [-7,80; -1,30] 0,0056	0,38 [0,24; 0,59] 0,0001	0,0001
Hämaturie	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	0,79 [0,32; 1,93] 0,7577	0,79 [0,33; 1,91] 0,6036	-0,40 [-2,00; 1,20] 0,6159	0,63 [0,26; 1,53] 0,3029	0,2989
Harnretention	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	15/398 (3,8)	35,25 [35,25; NA]	0,32 [0,14; 0,72] 0,0099	0,33 [0,15; 0,73] 0,0062	-2,50 [-4,50; -0,50] 0,0146	0,23 [0,10; 0,52] 0,0005	0,0001

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Herzerkrankungen									
Gesamte SOC	32/803 (4,0)	NA [NA; NA]	11/398 (2,8)	NA [NA; NA]	1,46 [0,73; 2,93] 0,3646	1,44 [0,73; 2,84] 0,2861	1,20 [-0,90; 3,30] 0,2535	1,05 [0,53; 2,11] 0,8863	0,8862
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	26/803 (3,2)	NA [NA; NA]	14/398 (3,5)	NA [NA; NA]	0,92 [0,48; 1,78] 0,9287	0,92 [0,49; 1,75] 0,8084	-0,30 [-2,50; 1,90] 0,8107	0,65 [0,34; 1,26] 0,2052	0,2022
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	22/803 (2,7)	NA [NA; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	1,23 [0,56; 2,68] 0,7670	1,22 [0,57; 2,63] 0,6118	0,50 [-1,40; 2,30] 0,5992	0,86 [0,39; 1,90] 0,7176	0,7174
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen									
Gesamte SOC	20/803 (2,5)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	2,01 [0,75; 5,39] 0,2254	1,99 [0,75; 5,28] 0,1669	1,20 [-0,30; 2,80] 0,1141	1,29 [0,48; 3,47] 0,6157	0,6147
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	18/803 (2,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	4,53 [1,05; 19,55] 0,0352	4,46 [1,04; 19,07] 0,0439	1,70 [0,50; 3,00] 0,0059	3,90 [0,90; 16,84] 0,0683	0,0494
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)									
Gesamte SOC	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	0,99 [0,40; 2,48] 1,0000	0,99 [0,40; 2,44] 0,9874	0,00 [-1,60; 1,60] 0,9874	0,68 [0,27; 1,71] 0,4139	0,4114

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,47 [0,47; 4,58] 0,7105	1,47 [0,47; 4,55] 0,5075	0,50 [-0,80; 1,80] 0,4764	0,98 [0,31; 3,12] 0,9791	0,9792
Gefäßerkrankungen									
Gesamte SOC	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	0,85 [0,33; 2,18] 0,9053	0,85 [0,34; 2,15] 0,7350	-0,30 [-1,80; 1,30] 0,7413	0,74 [0,29; 1,89] 0,5296	0,5281
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (2)									

In der primären Analyse zeigt sich in der *SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in der zeitadjustierten Analyse mit einem HR von 3,04 [1,20; 7,74] p=0,0195.

In der *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* zeigt sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,38 [0,24; 0,59] 0,0001). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Harnretention* (HR=0,23 [0,10; 0,52] p=0,0005).

Für die primäre Analyse zeigen die Abbildung 4-228 bis Abbildung 4-230 die zu den zeitadjustierten Analysen der SOC und PT korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven.

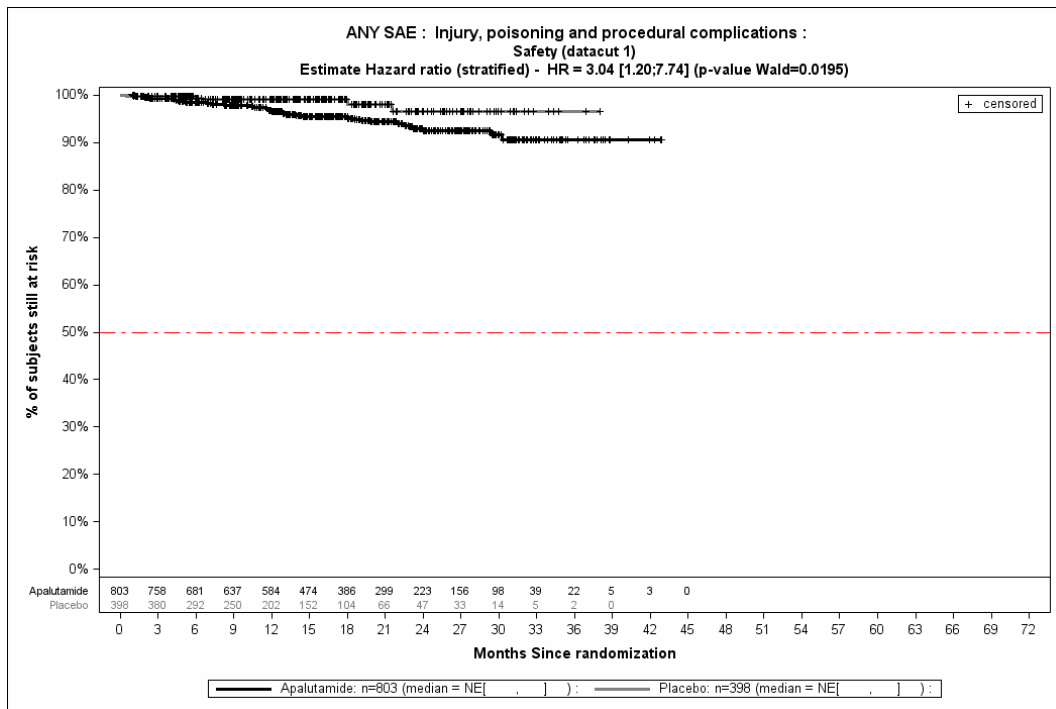


Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus SPARTAN – primäre Analyse

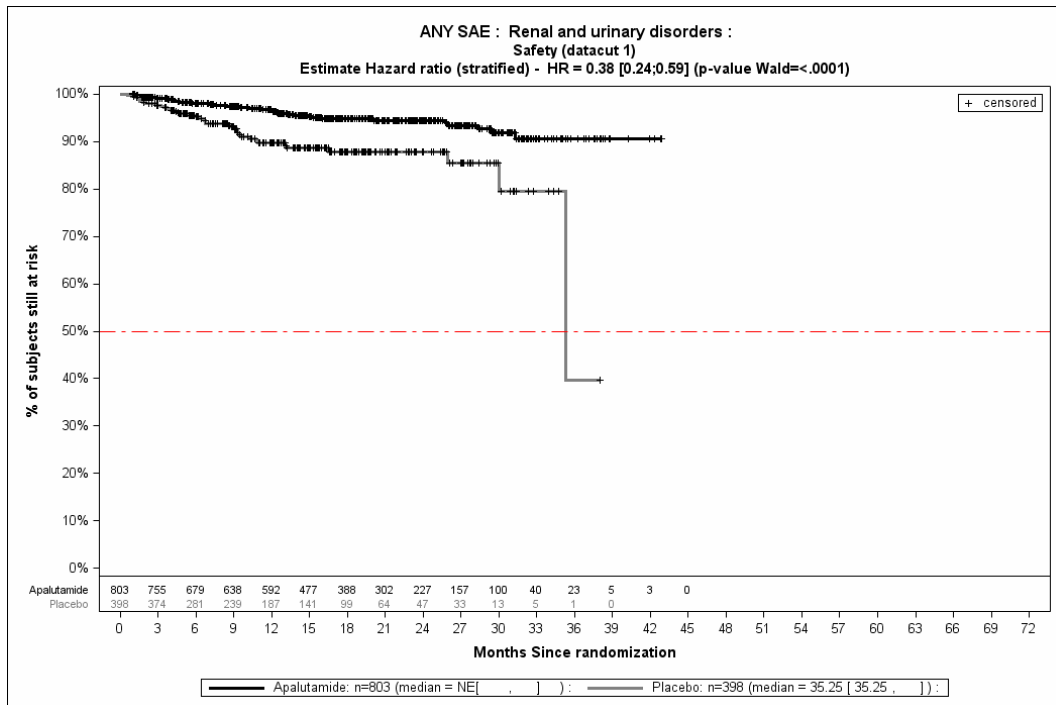


Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – primäre Analyse

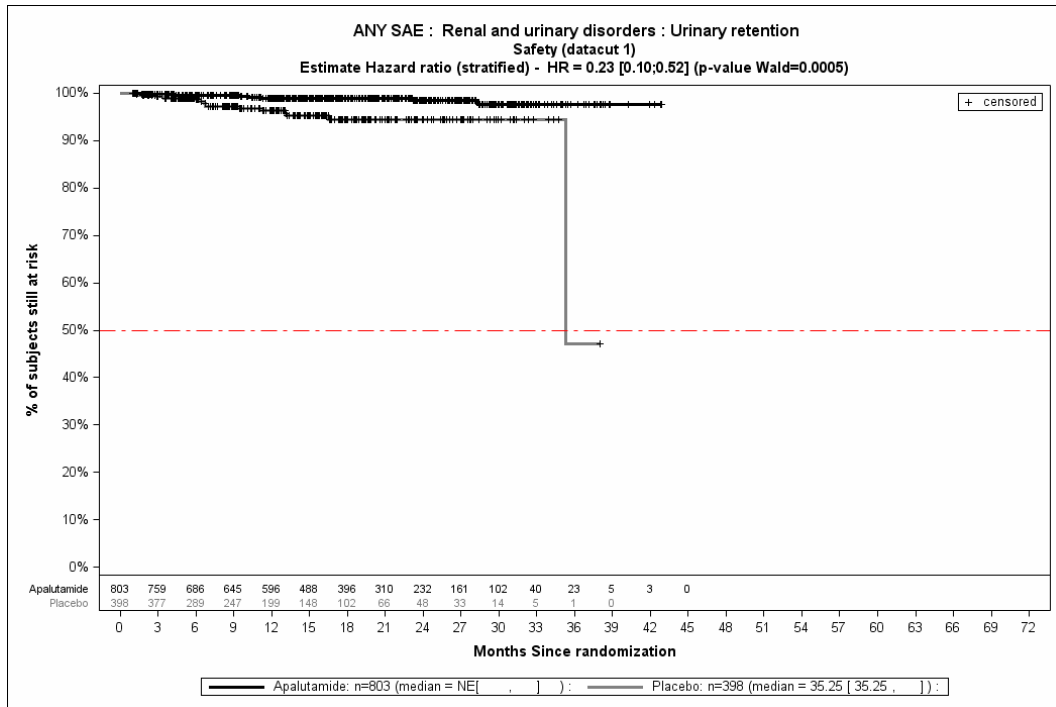


Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – PT Harnretention aus SPARTAN – primäre Analyse
 Quelle: (2)

Schwerwiegende UE – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 276 Ereignisse (34,4 %) und im Kontrollarm 100 Ereignisse (25,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,56 [1,19; 2,05] p=0,0013), das Relative Risiko (RR=1,37 [1,13; 1,66] p=0,0012) und die Risikodifferenz (RD=9,20 % [3,90 %; 14,60 %] p=0,0007) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 36,83 Monate im Behandlungsarm und 35,25 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,67; 1,07] p=0,1565). Abbildung 4-231 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier Kurve.

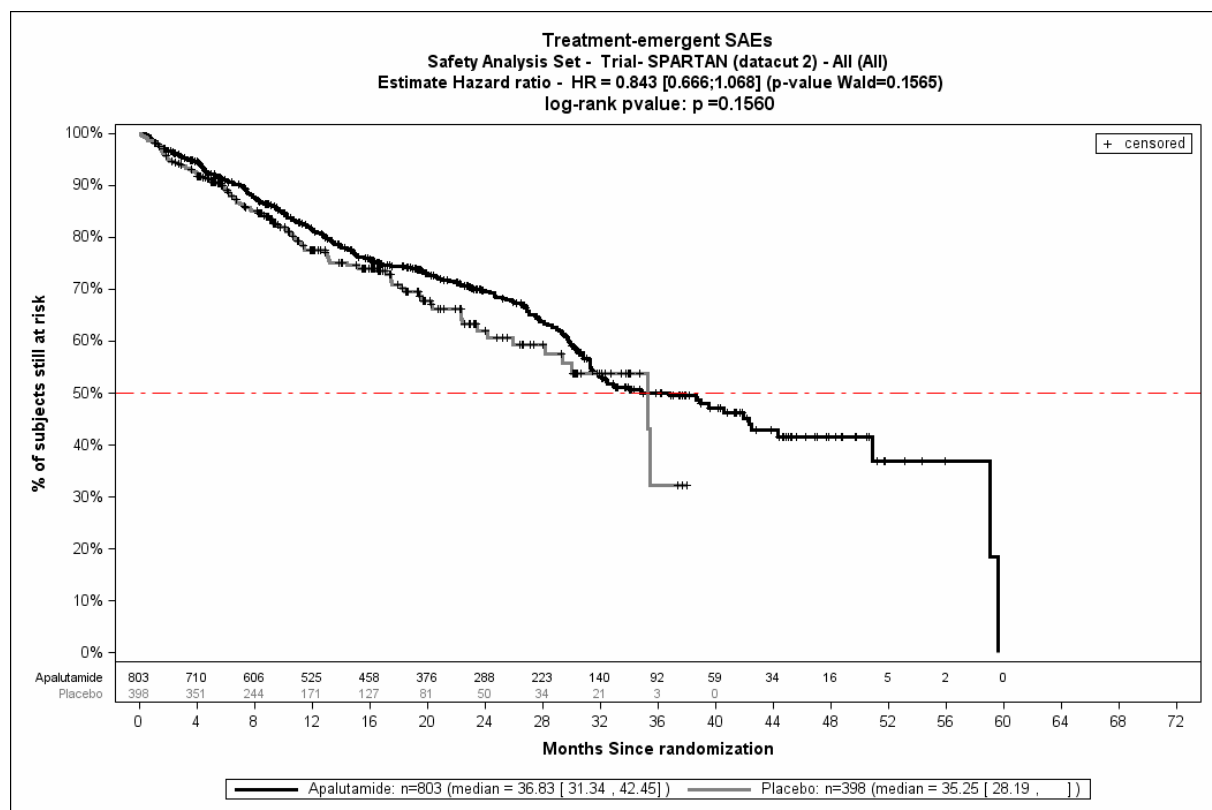


Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurve der Schwerwiegenden UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Quelle: (3)

Schwerwiegende UE: Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – zweite Interimsanalyse

Tabelle 4-78 umfasst die Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT für *Schwerwiegende UE* auf Basis der zweiten Interimsanalyse. Im Folgenden wird eine Beschreibung jener SOC und PT vorgenommen, für die in den zeitadjustierten Analysen ein signifikantes Ergebnis vorliegt und die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse zu Schwerwiegende UE auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten pro Studienarm aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Zweite Interimsanalyse									
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	69/803 (8,6)	NA [50,86; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	4,07 [2,01; 8,25] 0,0001	3,80 [1,92; 7,55] 0,0001	6,30 [3,90; 8,80] 0,0001	2,27 [1,12; 4,60] 0,0230	0,0195
Harnwegsinfektion	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,51 [0,72; 8,73] 0,2050	2,48 [0,72; 8,54] 0,1490	1,10 [-0,10; 2,40] 0,0836	1,31 [0,37; 4,71] 0,6761	0,6751
Sepsis	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,60 [0,80; 2,50] 0,0003	NA [NA; NA] NA	0,0599
Pneumonie	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,02 [0,67; 13,58] 0,2115	2,98 [0,67; 13,26] 0,1505	1,00 [-0,10; 2,10] 0,0730	1,64 [0,35; 7,58] 0,5283	0,5244
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Gesamte SOC	63/803 (7,8)	NA [NA; NA]	45/398 (11,3)	35,48 [35,25; NA]	0,67 [0,45; 1,00] 0,0648	0,69 [0,48; 1,00] 0,0482	-3,50 [-7,10; 0,20] 0,0608	0,39 [0,26; 0,59] 0,0001	0,0001
Hämaturie	21/803 (2,6)	NA [52,30; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,30 [0,57; 2,96] 0,6874	1,29 [0,58; 2,89] 0,5353	0,60 [-1,20; 2,30] 0,5158	0,73 [0,31; 1,72] 0,4774	0,4759
Harnretention	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	19/398 (4,8)	NA [35,25; NA]	0,33 [0,16; 0,68] 0,0038	0,34 [0,17; 0,68] 0,0024	-3,10 [-5,40; -0,90] 0,0067	0,19 [0,09; 0,40] 0,0001	0,0001

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Hydronephrose	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	0,74 [0,30; 1,82] 0,6592	0,74 [0,31; 1,80] 0,5097	-0,50 [-2,10; 1,10] 0,5292	0,51 [0,20; 1,26] 0,1444	0,1373
Akute Nierenschädigung	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,24 [0,39; 4,00] 0,9626	1,24 [0,39; 3,91] 0,7151	0,20 [-1,00; 1,50] 0,7046	0,65 [0,20; 2,16] 0,4819	0,4791
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	56/803 (7,0)	59,63 [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	4,96 [2,11; 11,63] 0,0001	4,64 [2,02; 10,67] 0,0003	5,50 [3,40; 7,60] 0,0001	2,78 [1,19; 6,54] 0,0187	0,0142
Sturz	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,53 [0,72; 42,48] 0,1066	5,48 [0,71; 42,13] 0,1020	1,10 [0,20; 2,10] 0,0194	2,80 [0,35; 22,65] 0,3341	0,3136
Herzerkrankungen									
Gesamte SOC	43/803 (5,4)	59,01 [NA; NA]	13/398 (3,3)	NA [NA; NA]	1,68 [0,89; 3,16] 0,1336	1,65 [0,89; 3,03] 0,1096	2,10 [-0,20; 4,40] 0,0785	1,00 [0,53; 1,89] 0,9979	0,9979
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	39/803 (4,9)	NA [51,48; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	2,21 [1,06; 4,62] 0,0367	2,16 [1,06; 4,42] 0,0349	2,60 [0,50; 4,70] 0,0140	1,10 [0,52; 2,35] 0,7949	0,7948
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	35/803 (4,4)	NA [NA; NA]	15/398 (3,8)	NA [NA; NA]	1,17 [0,63; 2,17] 0,7447	1,16 [0,64; 2,10] 0,6223	0,60 [-1,70; 2,90] 0,6129	0,67 [0,36; 1,25] 0,2122	0,2097

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Gesamte SOC	28/803 (3,5)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	2,36 [0,97; 5,75] 0,0682	2,32 [0,97; 5,57] 0,0595	2,00 [0,20; 3,70] 0,0259	1,13 [0,46; 2,80] 0,7903	0,7902
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)									
Gesamte SOC	22/803 (2,7)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,37 [0,60; 3,10] 0,5929	1,36 [0,61; 3,02] 0,4565	0,70 [-1,10; 2,50] 0,4309	0,69 [0,30; 1,61] 0,3923	0,3901
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	5,29 [1,24; 22,63] 0,0133	5,20 [1,23; 22,01] 0,0252	2,10 [0,80; 3,40] 0,0015	3,87 [0,90; 16,71] 0,0694	0,0505
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [36,14; NA]	1,86 [0,69; 4,99] 0,2979	1,86 [0,69; 4,97] 0,2192	1,10 [-0,40; 2,60] 0,1662	0,88 [0,32; 2,47] 0,8130	0,8129
Gefäßerkrankungen									
Gesamte SOC	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	0,99 [0,40; 2,49] 1,0000	0,99 [0,40; 2,44] 0,9891	0,00 [-1,60; 1,60] 0,9892	0,76 [0,30; 1,93] 0,5669	0,5658
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Gesamte SOC	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,07 [0,78; 46,93] 0,0770	5,95 [0,78; 45,41] 0,0855	1,20 [0,30; 2,20] 0,0121	4,22 [0,54; 32,88] 0,1690	0,1352

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>Quelle: (3)</p>									

Zur zweiten Interimsanalyse zeigt sich in der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in der zeitadjustierten Analyse mit einem HR von 2,27 [1,12; 4,60] $p=0,0230$.

In der *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* zeigt sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,39 [0,26; 0,59] 0,0001). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Harnretention* (HR=0,19 [0,09; 0,40] 0,0001).

In der *SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in der zeitadjustierten Analyse mit einem HR von 2,78 [1,19; 6,54], $p=0,0187$.

Für die zweite Interimsanalyse zeigen die Abbildung 4-232 bis Abbildung 4-235 die zu den zeitadjustierten Analysen der SOC und PT korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven.

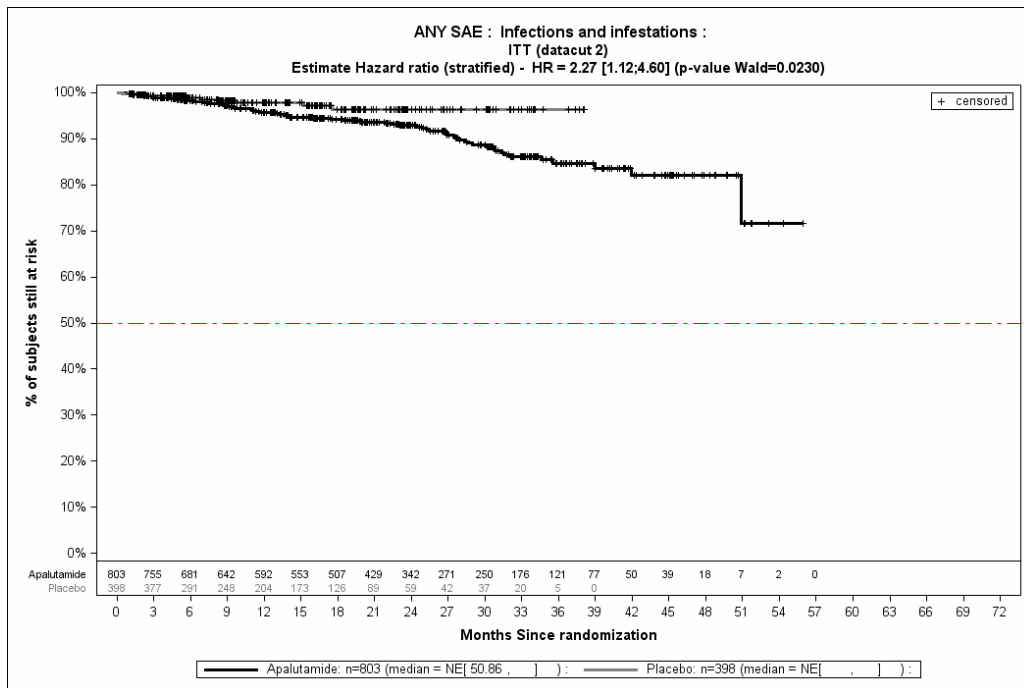


Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse
Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

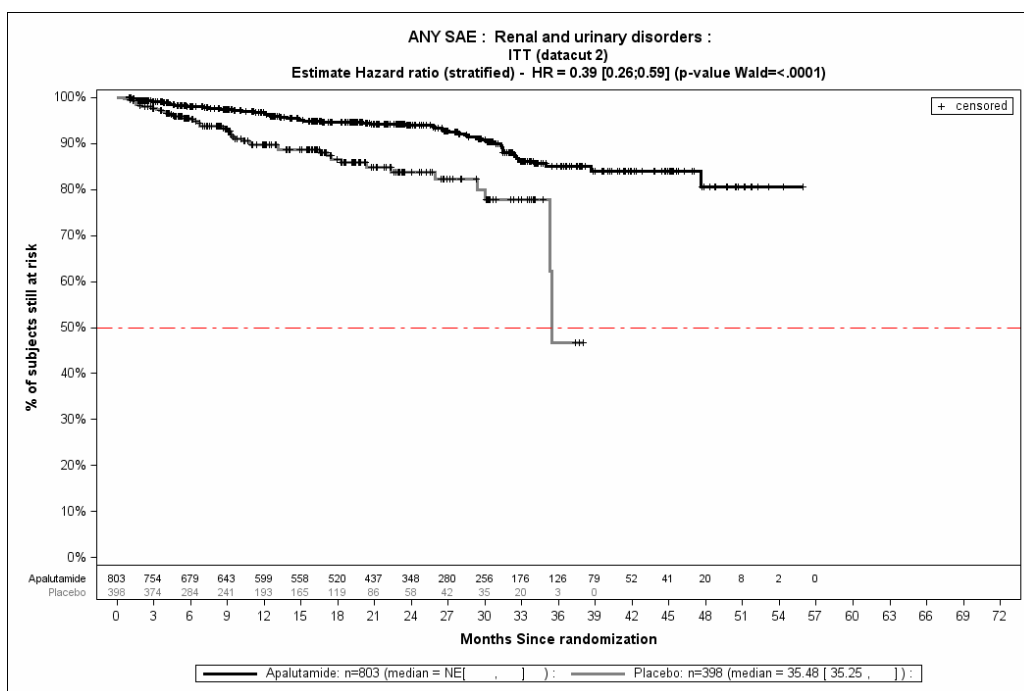


Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse
Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

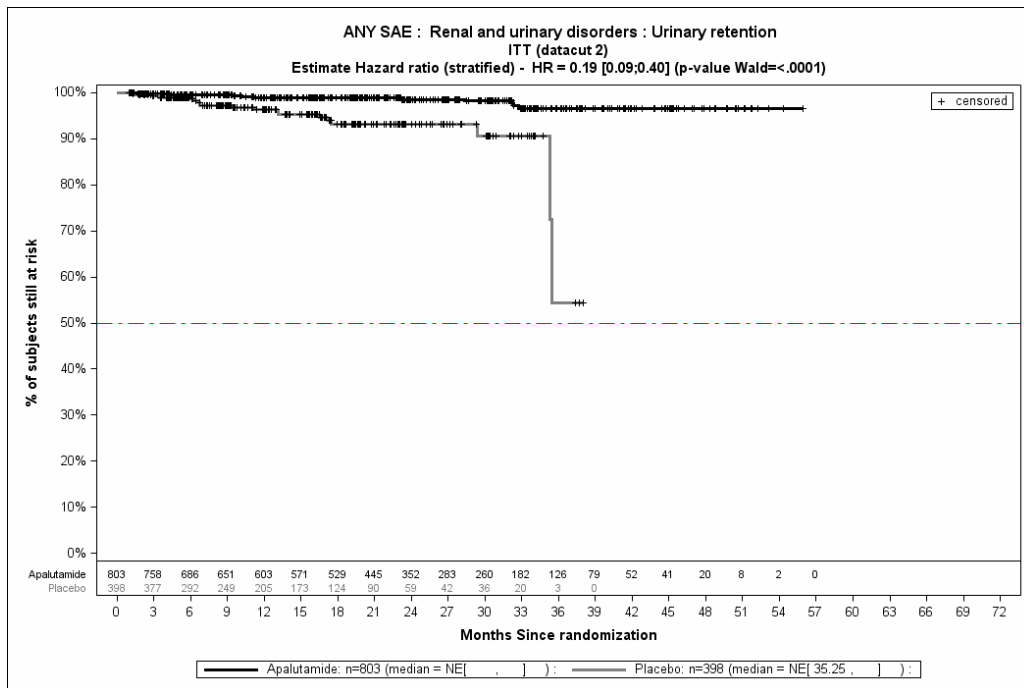


Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – PT Harnretention aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

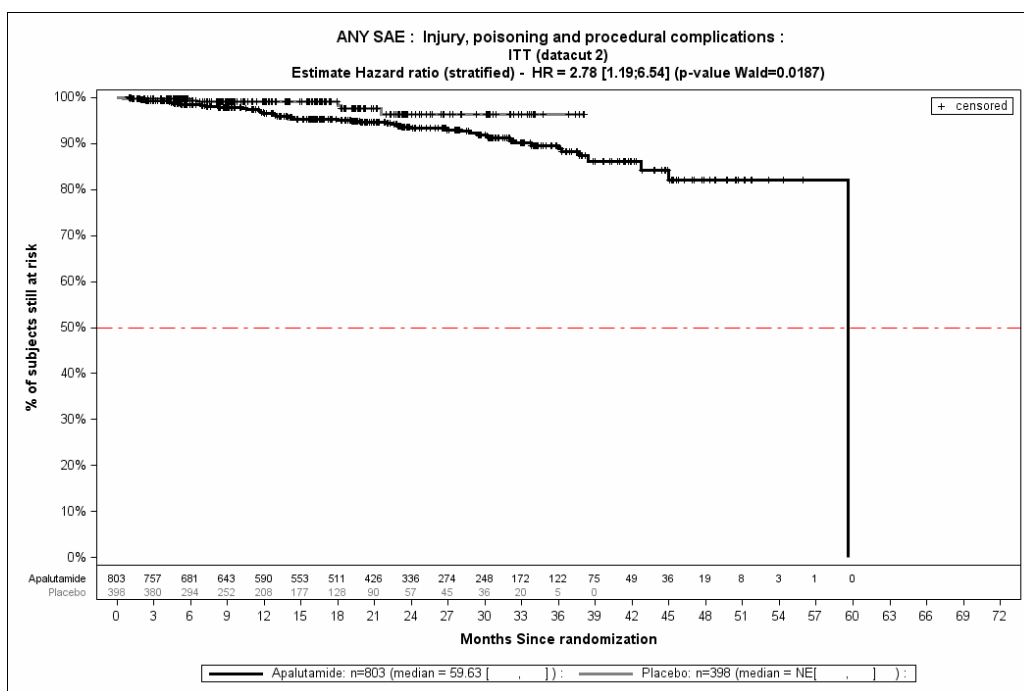


Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

Quelle: (3)

Schwerwiegende UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 295 Ereignisse (36,7 %) und im Kontrollarm 100 Ereignisse (25,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,73 [1,32; 2,27]), das Relative Risiko (RR=1,46 [1,21; 1,77]) und die Risikodifferenz (RD=11,60 % [6,20 %; 17,00 %]) auf dem 5 % Niveau signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 35,05 Monate im Behandlungsarm und 35,25 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,67; 1,07]). Abbildung 4-236 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier Kurve.

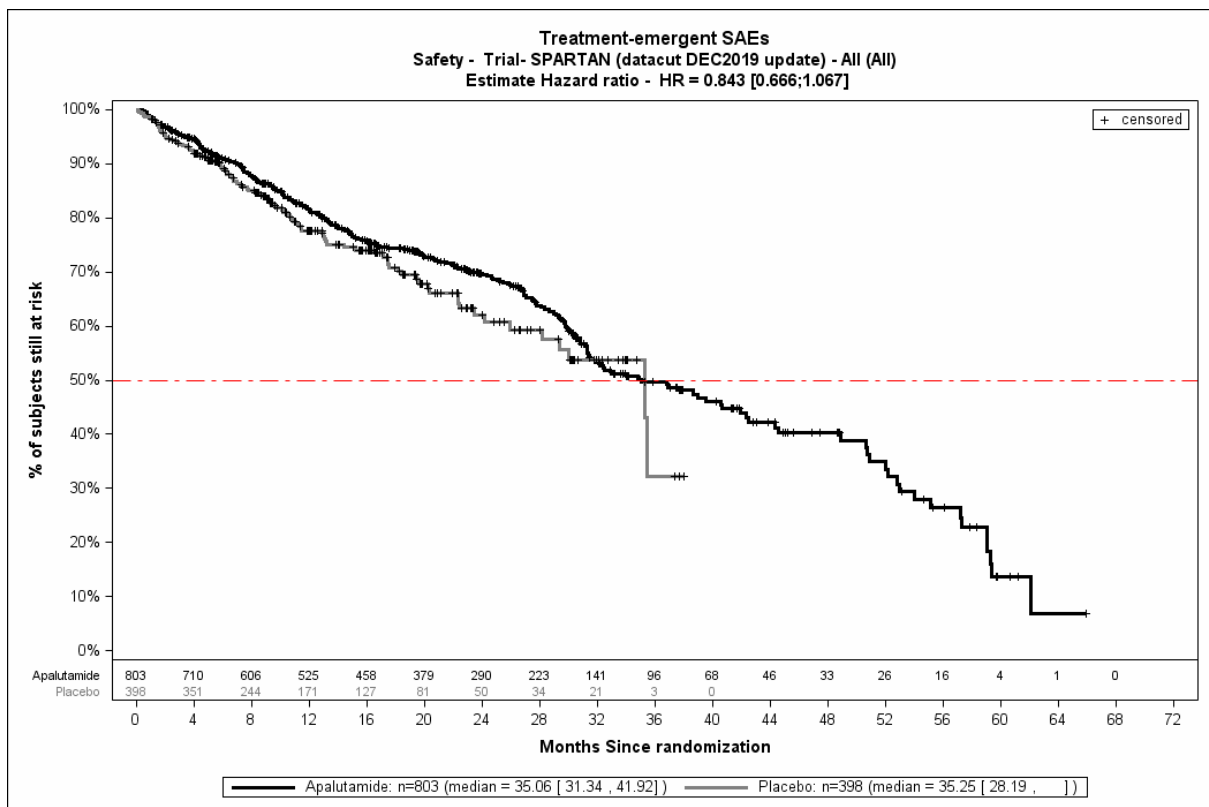


Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurve der Schwerwiegenden UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Schwerwiegende UE: Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – Dezember Datenschnitt

Tabelle 4-79 umfasst die Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT für *Schwerwiegende UE* auf Basis des Dezember Datenschnitts. Im Folgenden wird eine Beschreibung jener SOC und PT vorgenommen, für die in den zeitadjustierten Analysen ein signifikantes Ergebnis vorliegt und die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse zu Schwerwiegende UE auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten pro Studienarm aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Dezember Datenschnitt								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	76/803 (9,5)	NA [53,09; NA] ^b	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	4,54 [2,25; 9,17]	4,19 [2,12; 8,29]	7,20 [4,70; 9,70]	2,29 [1,13; 4,64]
Harnwegsinfektion	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,85 [0,83; 9,80]	2,81 [0,83; 9,56]	1,40 [0,10; 2,70]	1,32 [0,37; 4,73]
Pneumonie	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,79 [0,86; 16,67]	3,73 [0,86; 16,23]	1,40 [0,20; 2,50]	1,66 [0,36; 7,69]
Sepsis	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,70 [0,80; 2,70]	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	67/803 (8,3)	NA [NA; NA]	45/398 (11,3)	35,48 [35,25; NA]	0,71 [0,48; 1,06]	0,74 [0,52; 1,06]	-3,00 [-6,60; 0,70]	0,40 [0,27; 0,59]
Hämaturie	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,30 [0,57; 2,96]	1,29 [0,58; 2,89]	0,60 [-1,20; 2,30]	0,74 [0,32; 1,74]
Hydronephrose	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	0,80 [0,33; 1,95]	0,81 [0,34; 1,92]	-0,40 [-2,00; 1,20]	0,51 [0,20; 1,27]
Harnretention	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	19/398 (4,8)	NA [35,25; NA]	0,33 [0,16; 0,68]	0,34 [0,17; 0,68]	-3,10 [-5,40; -0,90]	0,20 [0,09; 0,41]
Akute Nierenschädigung	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,37 [0,43; 4,34]	1,36 [0,44; 4,24]	0,40 [-0,90; 1,60]	0,66 [0,20; 2,19]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	60/803 (7,5)	NA [59,37; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	5,35 [2,29; 12,52]	4,97 [2,17; 11,40]	6,00 [3,80; 8,10]	2,82 [1,20; 6,61]
Sturz	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,53 [0,72; 42,48]	5,48 [0,71; 42,13]	1,10 [0,20; 2,10]	2,83 [0,35; 22,86]
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	50/803 (6,2)	62,06 [59,01; NA]	13/398 (3,3)	NA [NA; NA]	1,97 [1,06; 3,67]	1,91 [1,05; 3,49]	3,00 [0,60; 5,40]	1,02 [0,54; 1,93]
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	42/803 (5,2)	NA [53,98; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	2,39 [1,15; 4,97]	2,33 [1,14; 4,74]	3,00 [0,90; 5,10]	1,11 [0,52; 2,36]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	39/803 (4,9)	NA [NA; NA]	15/398 (3,8)	NA [NA; NA]	1,31 [0,71; 2,41]	1,29 [0,72; 2,32]	1,10 [-1,30; 3,50]	0,68 [0,36; 1,26]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	29/803 (3,6)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	2,45 [1,01; 5,95]	2,40 [1,00; 5,75]	2,10 [0,40; 3,90]	1,14 [0,46; 2,82]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	27/803 (3,4)	NA [59,27; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,69 [0,76; 3,76]	1,67 [0,76; 3,64]	1,30 [-0,50; 3,20]	0,70 [0,30; 1,62]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	24/803 (3,0)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	6,07 [1,43; 25,72]	5,94 [1,41; 24,96]	2,50 [1,10; 3,90]	3,94 [0,92; 16,96]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	22/803 (2,7)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [36,14; NA]	2,17 [0,82; 5,73]	2,15 [0,82; 5,69]	1,50 [-0,10; 3,00]	0,91 [0,33; 2,54]
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	0,99 [0,40; 2,49]	0,99 [0,41; 2,44]	0,00 [-1,60; 1,60]	0,74 [0,29; 1,88]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,59 [0,86; 50,66]	6,44 [0,85; 48,89]	1,40 [0,40; 2,40]	4,26 [0,55; 33,14]
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (4)								

Zum Dezember Datenschnitt zeigt sich in der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in der zeitadjustierten Analyse mit einem HR von 2,29 [1,13; 4,64].

In der *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* zeigt sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,40 [0,27; 0,60]). Innerhalb der SOC zeigt sich ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Harnretention* (HR=0,20 [0,09; 0,41]).

In der *SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* zeigt sich ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in der zeitadjustierten Analyse mit einem HR von 2,82 [1,20; 6,61].

Für den Dezember Datenschnitt zeigen die Abbildung 4-237 bis Abbildung 4-240 die zu den zeitadjustierten Analysen der SOC und PT korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven.

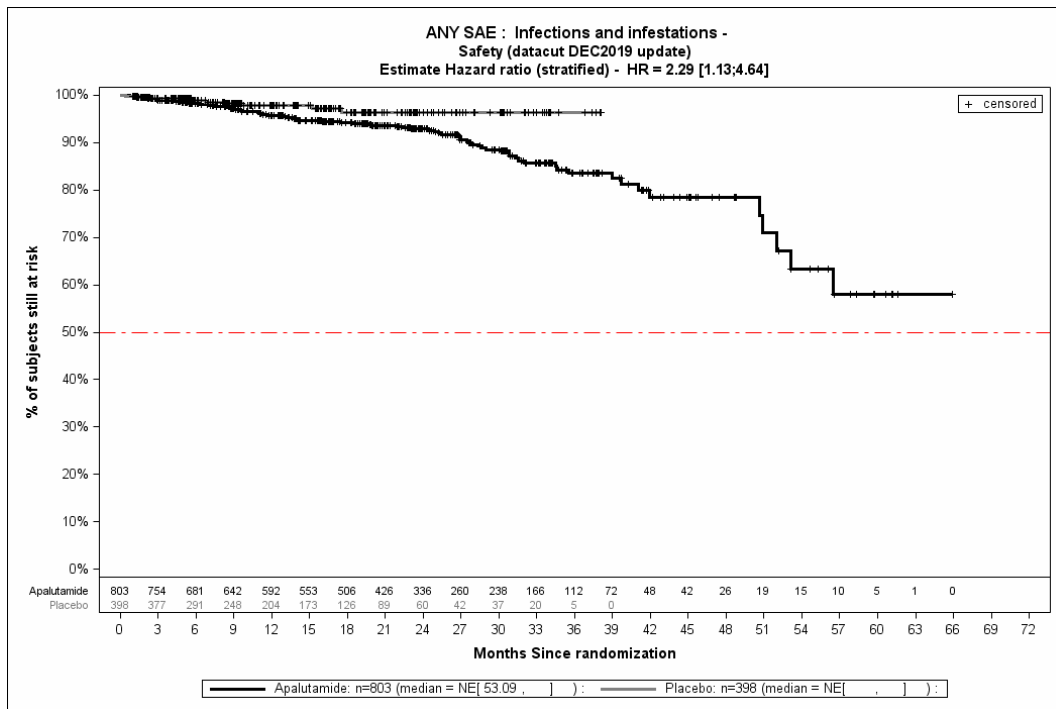


Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

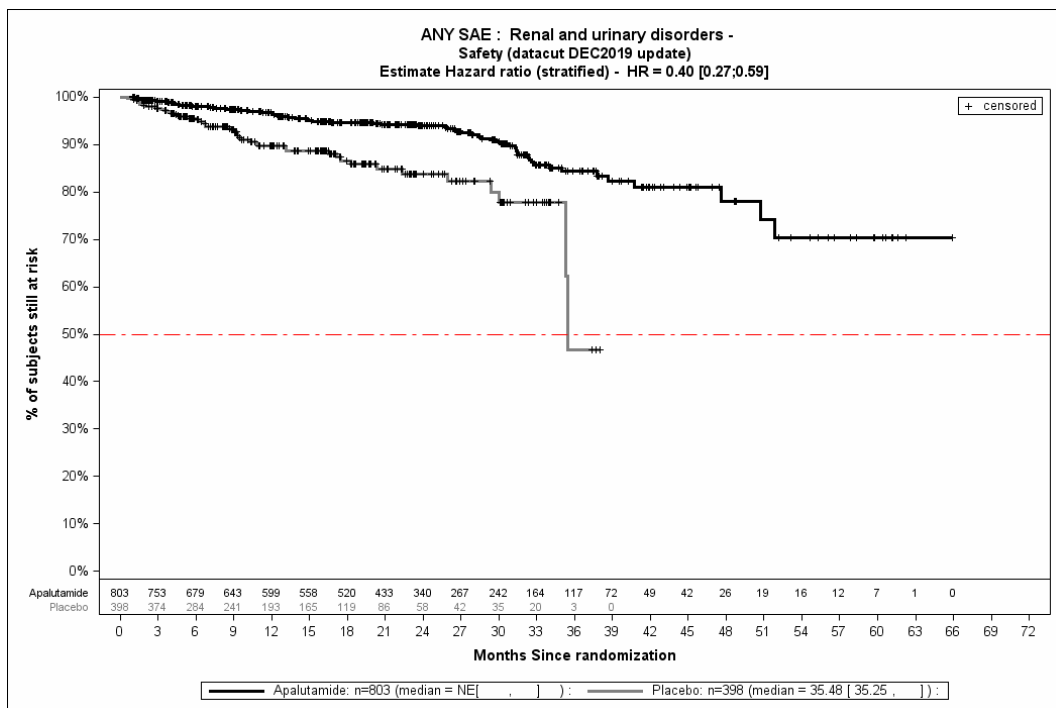


Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

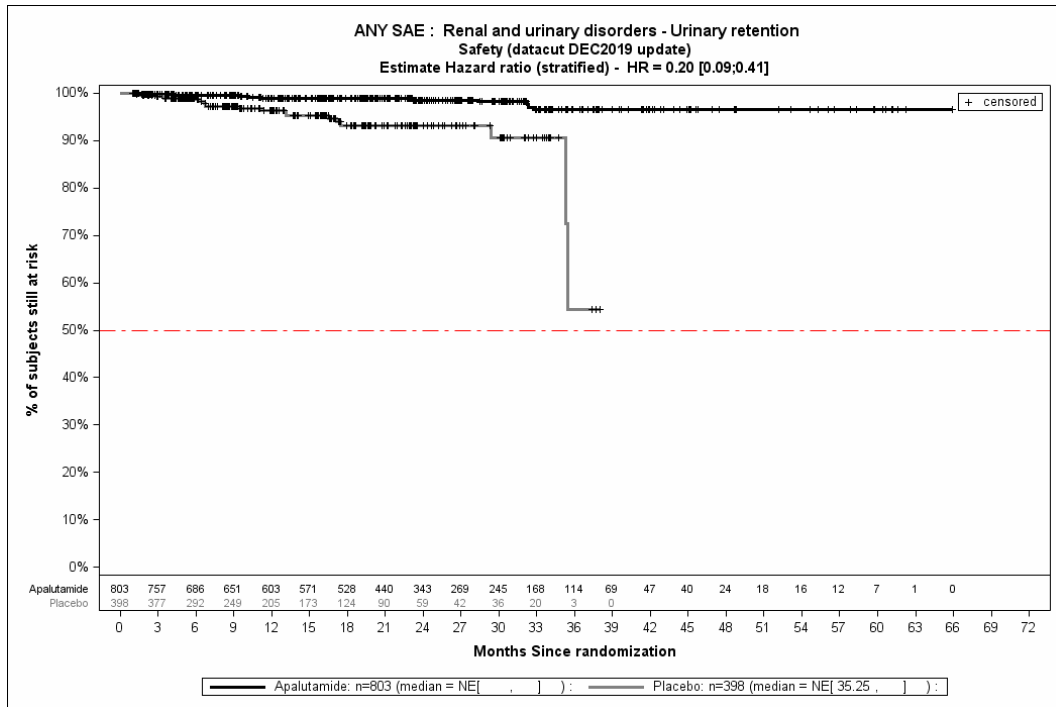


Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – PT Harnretention aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

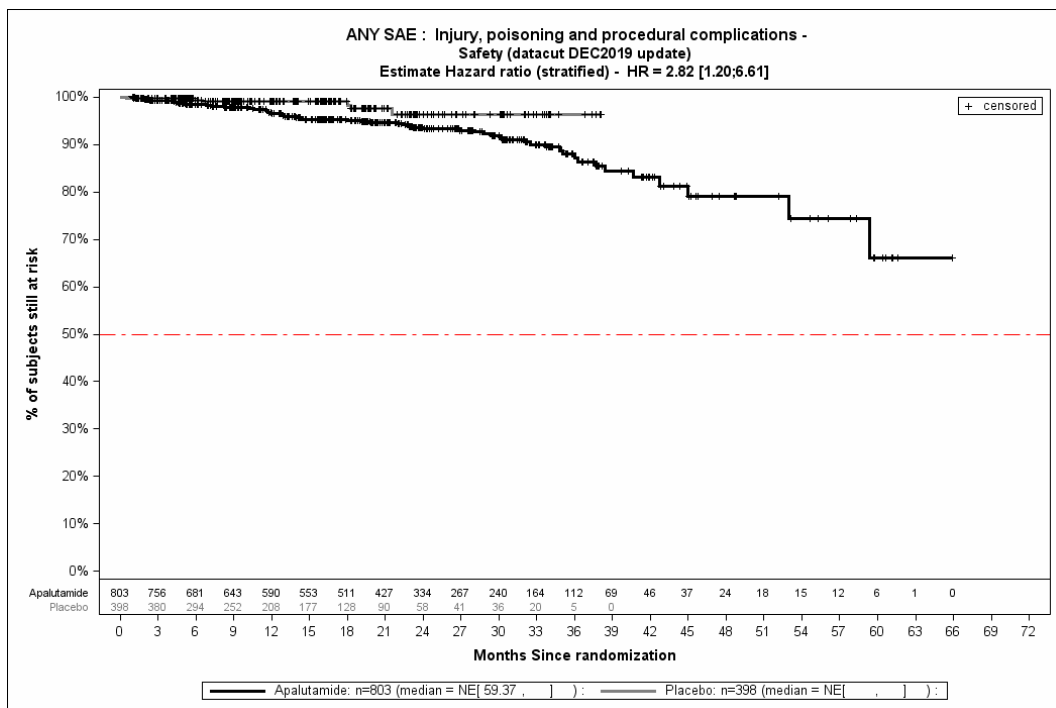


Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

4.3.1.3.1.12.3 Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 775 Ereignisse (96,5%) und im Kontrollarm 371 Ereignisse (93,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,03 [1,17; 3,51] $p=0,0174$), das Relative Risiko (RR=1,03 [1,00; 1,07] $p=0,0208$) und die Risikodifferenz (RD=3,30% [0,50%; 6,10%] $p=0,0196$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 22,44 Monate im Behandlungsarm und 24,15 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,92; 1,37] $p=0,2456$). Abbildung 4-241 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier Kurve.

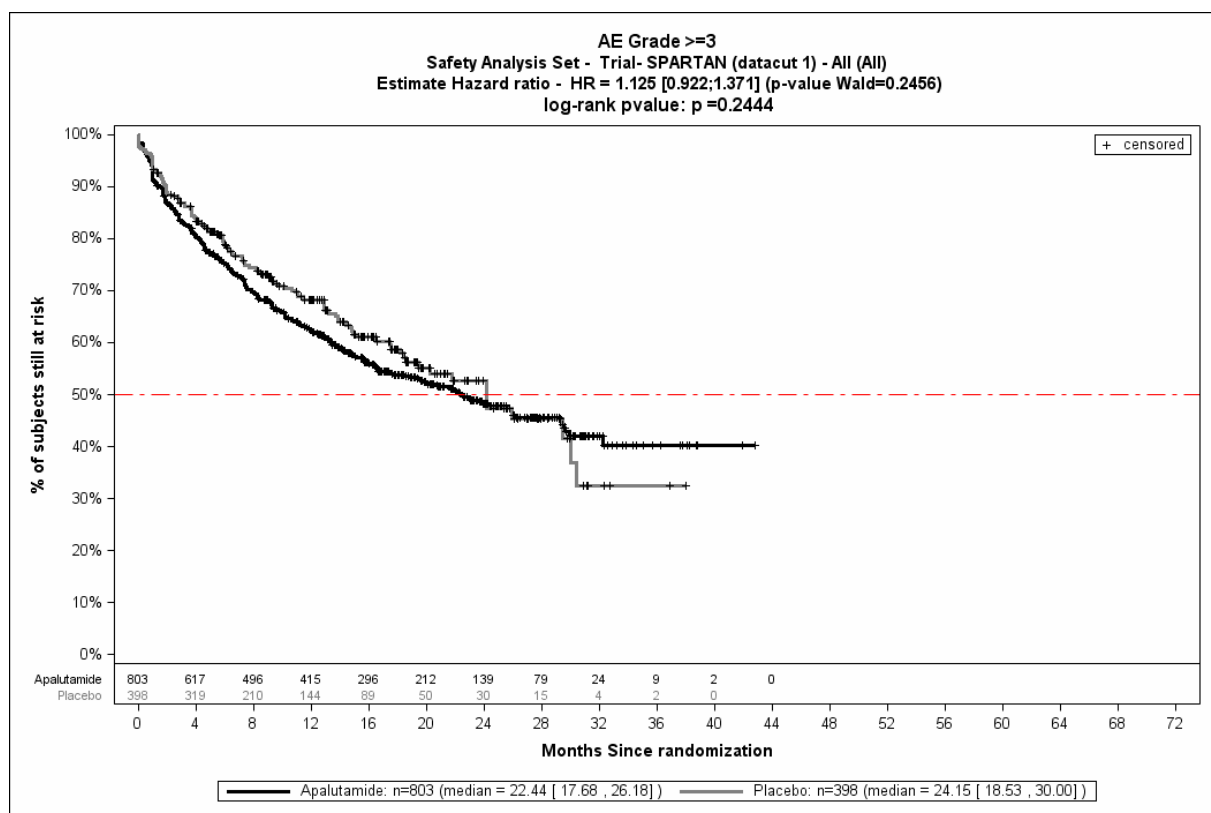


Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurve der Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – primäre Analyse

Tabelle 4-80 umfasst die Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf Basis der primären Analyse. Im Folgenden wird eine Beschreibung jener SOC und PT vorgenommen, für die in den zeitadjustierten Analysen ein signifikantes Ergebnis vorliegt und die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse zu Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten pro Studienarm aus SPARTAN – primäre Analyse

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
Gefäßerkrankungen									
Gesamte SOC	122/803 (15,2)	NA [NA; NA]	50/398 (12,6)	NA [NA; NA]	1,25 [0,88; 1,78] 0,2487	1,21 [0,89; 1,65] 0,2183	2,70 [-1,40; 6,70] 0,2020	1,00 [0,72; 1,40] 0,9900	0,9900
Hypertonie	115/803 (14,3)	NA [NA; NA]	47/398 (11,8)	NA [NA; NA]	1,25 [0,87; 1,80] 0,2611	1,22 [0,89; 1,67] 0,2283	2,50 [-1,40; 6,50] 0,2117	1,01 [0,72; 1,42] 0,9540	0,9538
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	53/803 (6,6)	NA [NA; NA]	12/398 (3,0)	NA [NA; NA]	2,28 [1,21; 4,33] 0,0107	2,19 [1,19; 4,06] 0,0122	3,60 [1,20; 6,00] 0,0033	1,54 [0,82; 2,92] 0,1800	0,1762
Harnwegsinfektion	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,24 [0,39; 3,99] 0,9639	1,24 [0,39; 3,93] 0,7166	0,20 [-1,00; 1,50] 0,7059	0,78 [0,24; 2,56] 0,6804	0,6797
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	50/803 (6,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	27,66 [3,68; 208,18] 0,0001	24,77 [3,43; 178,91] 0,0015	6,00 [4,20; 7,70] 0,0001	23,49 [3,24; 170,12] 0,0018	0,0001
Ausschlag makulo-papulös	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90 [0,90; 2,80] 0,0001	NA [NA; NA] NA	0,0073

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Ausschlag	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	4,87 [0,62; 38,28] 0,1646	4,87 [0,61; 38,53] 0,1338	1,00 [0,10; 1,90] 0,0362	4,35 [0,55; 34,19] 0,1619	0,1268
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	38/803 (4,7)	NA [NA; NA]	11/398 (2,8)	NA [NA; NA]	1,75 [0,88; 3,48] 0,1353	1,72 [0,89; 3,32] 0,1094	2,00 [-0,20; 4,10] 0,0756	1,29 [0,65; 2,54] 0,4653	0,4640
Synkope	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,14 [0,71; 6,42] 0,2421	2,12 [0,72; 6,24] 0,1745	1,10 [-0,30; 2,50] 0,1160	1,53 [0,51; 4,60] 0,4440	0,4401
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Gesamte SOC	38/803 (4,7)	NA [NA; NA]	39/398 (9,8)	NA [NA; NA]	0,45 [0,28; 0,72] 0,0014	0,48 [0,31; 0,74] 0,0008	-5,10 [-8,40; -1,80] 0,0022	0,37 [0,23; 0,58] 0,0001	0,0001
Hämaturie	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	0,78 [0,32; 1,90] 0,7348	0,78 [0,32; 1,89] 0,5829	-0,40 [-2,10; 1,20] 0,5958	0,65 [0,27; 1,57] 0,3360	0,3324
Hydronephrose	7/803 (0,9)	NA [NA; NA]	11/398 (2,8)	NA [NA; NA]	0,31 [0,12; 0,80] 0,0255	0,32 [0,12; 0,80] 0,0156	-1,90 [-3,60; -0,20] 0,0319	0,25 [0,10; 0,65] 0,0044	0,0021
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	33/803 (4,1)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	2,81 [1,17; 6,79] 0,0198	2,73 [1,15; 6,46] 0,0223	2,60 [0,80; 4,40] 0,0050	2,11 [0,88; 5,07] 0,0948	0,0875
Sturz	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,36 [0,67; 8,27] 0,2570	2,33 [0,68; 8,05] 0,1805	1,00 [-0,20; 2,20] 0,1137	2,08 [0,60; 7,26] 0,2502	0,2398

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Gesamte SOC	32/803 (4,0)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	2,04 [0,93; 4,46] 0,0928	1,99 [0,93; 4,28] 0,0773	2,00 [0,10; 3,90] 0,0432	1,66 [0,76; 3,61] 0,2041	0,1994
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	31/803 (3,9)	NA [NA; NA]	15/398 (3,8)	NA [NA; NA]	1,03 [0,55; 1,93] 1,0000	1,03 [0,56; 1,89] 0,9231	0,10 [-2,20; 2,40] 0,9227	0,79 [0,42; 1,48] 0,4587	0,4577
Herzerkrankungen									
Gesamte SOC	30/803 (3,7)	NA [NA; NA]	12/398 (3,0)	NA [NA; NA]	1,25 [0,63; 2,48] 0,6411	1,24 [0,64; 2,40] 0,5184	0,70 [-1,40; 2,90] 0,5020	0,92 [0,47; 1,82] 0,8093	0,8093
Untersuchungen									
Gesamte SOC	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	2,12 [0,79; 5,66] 0,1789	2,09 [0,80; 5,48] 0,1352	1,40 [-0,20; 2,90] 0,0847	1,64 [0,61; 4,38] 0,3232	0,3184
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen									
Gesamte SOC	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	13/398 (3,3)	NA [NA; NA]	0,72 [0,35; 1,47] 0,4724	0,73 [0,36; 1,46] 0,3714	-0,90 [-2,90; 1,20] 0,3938	0,46 [0,22; 0,95] 0,0366	0,0324
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)									
Gesamte SOC	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	1,36 [0,56; 3,26] 0,6495	1,35 [0,57; 3,17] 0,4955	0,60 [-1,10; 2,30] 0,4719	1,01 [0,42; 2,43] 0,9773	0,9772

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	18/803 (2,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	9,16 [1,22; 68,71] 0,0092	9,02 [1,20; 67,92] 0,0327	2,00 [0,90; 3,10] 0,0006	7,79 [1,04; 58,51] 0,0461	0,0182
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	18/803 (2,2)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,50 [0,59; 3,81] 0,5417	1,48 [0,59; 3,72] 0,4004	0,70 [-0,80; 2,30] 0,3648	1,06 [0,41; 2,70] 0,9056	0,9056
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Gesamte SOC	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,42 [0,56; 3,63] 0,6232	1,41 [0,56; 3,54] 0,4651	0,60 [-0,90; 2,20] 0,4366	1,06 [0,41; 2,73] 0,9005	0,9005
Augenerkrankungen									
Gesamte SOC	14/803 (1,7)	NA [39,92; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,16 [0,45; 3,05] 0,9646	1,16 [0,45; 3,00] 0,7567	0,20 [-1,30; 1,70] 0,7506	0,85 [0,32; 2,27] 0,7515	0,7513
Katarakt	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,37 [0,44; 4,32] 0,8126	1,37 [0,44; 4,26] 0,5887	0,40 [-0,90; 1,60] 0,5678	1,05 [0,33; 3,34] 0,9310	0,9310

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Safety-Population</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>Quelle: (2)</p>									

Für die primäre Analyse zeigt sich in der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse mit einem HR von 23,49 [3,24; 170,12] $p=0,0018$.

In der *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* zeigt sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,37 [0,23; 0,58] 0.0001). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Hydronephrose* (HR=0,25 [0,10; 0,65] $p=0,0044$).

In der *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* zeigt sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen mit einem HR von 0,46 [0,22; 0,95] $p=0,0366$.

In der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* zeigt sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen mit einem HR von 7,79 [1,04; 58,51] $p=0,0461$.

Für die primäre Analyse zeigen die Abbildung 4-242 bis Abbildung 4-246 die zu den zeitadjustierten Analysen der SOC und PT korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven.

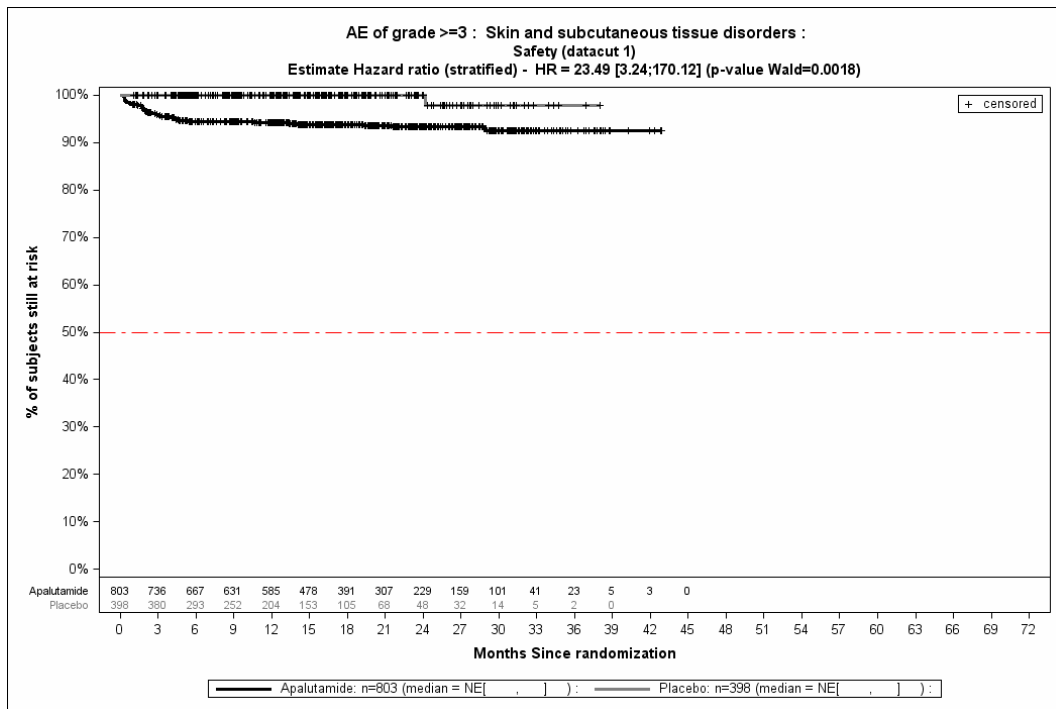


Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus SPARTAN – primäre Analyse

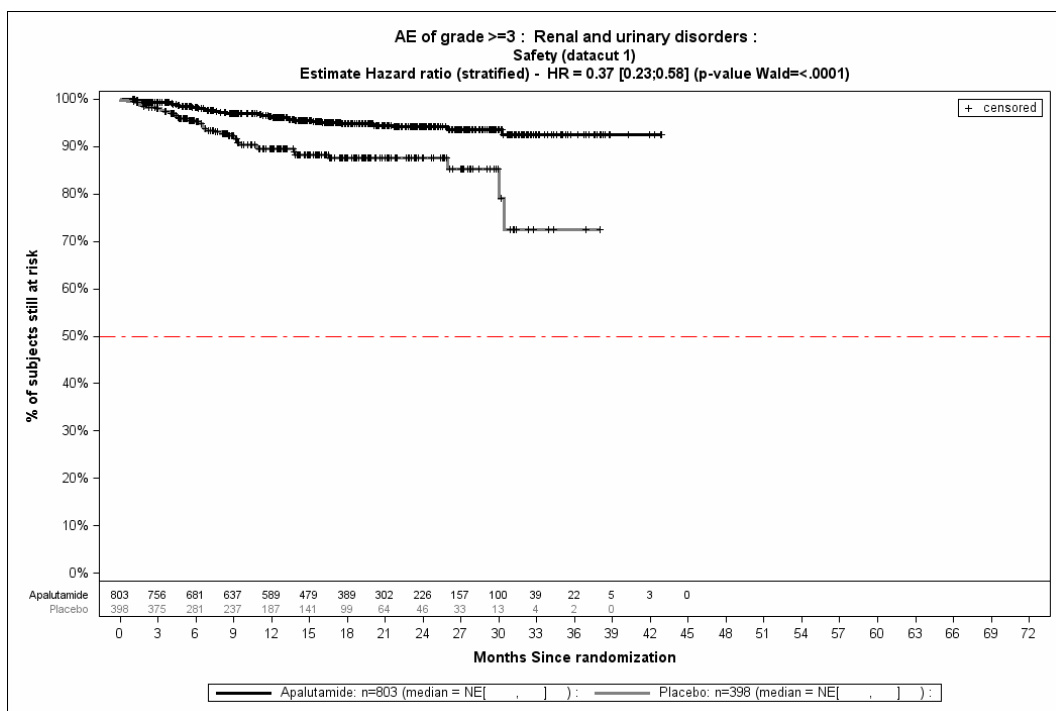


Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – primäre Analyse

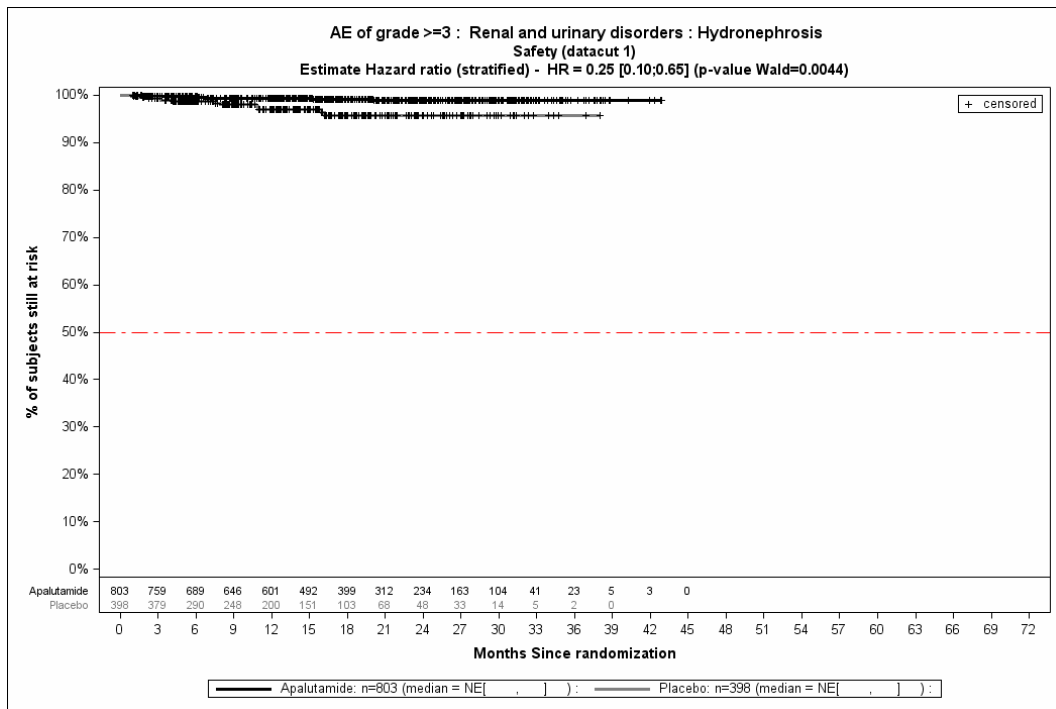


Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Hydronephrose aus SPARTAN – primäre Analyse

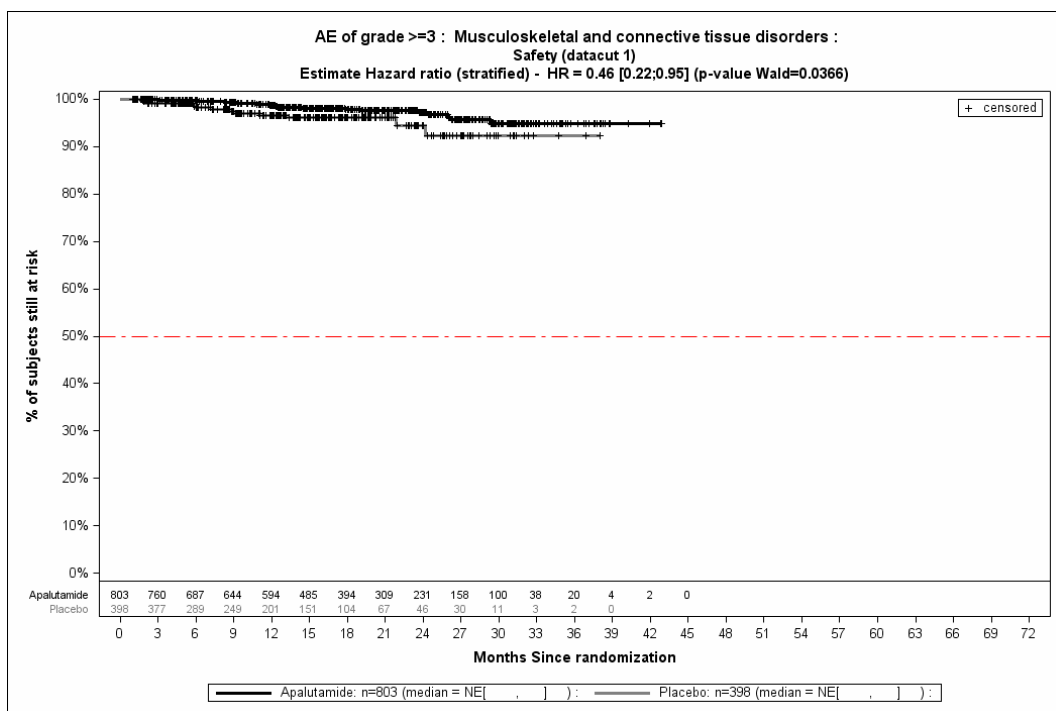


Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen aus SPARTAN – primäre Analyse

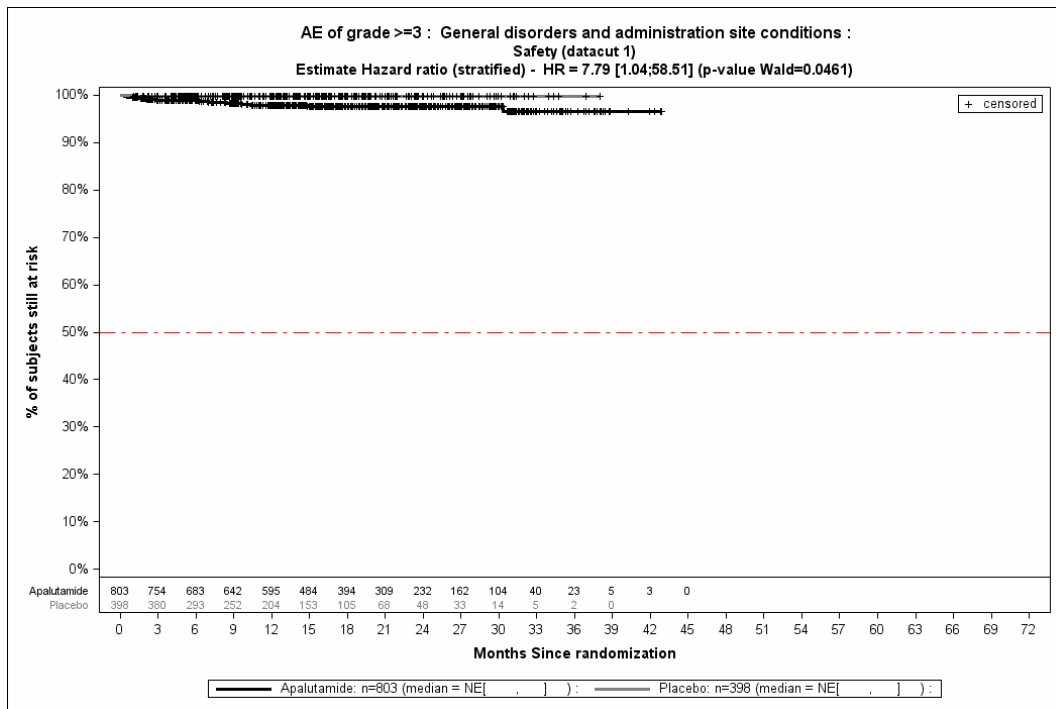


Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 431 Ereignisse (53,7 %) und im Kontrollarm 146 Ereignisse (36,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,00 [1,56; 2,56] 0,0001), das Relative Risiko (RR=1,46 [1,27; 1,69] 0,0001) und die Risikodifferenz (RD=17,00 % [11,10 %; 22,90 %] 0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 21,85 Monate im Behandlungsarm und 24,15 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,91; 1,34] p=0,3060). Abbildung 4-247 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier Kurve.

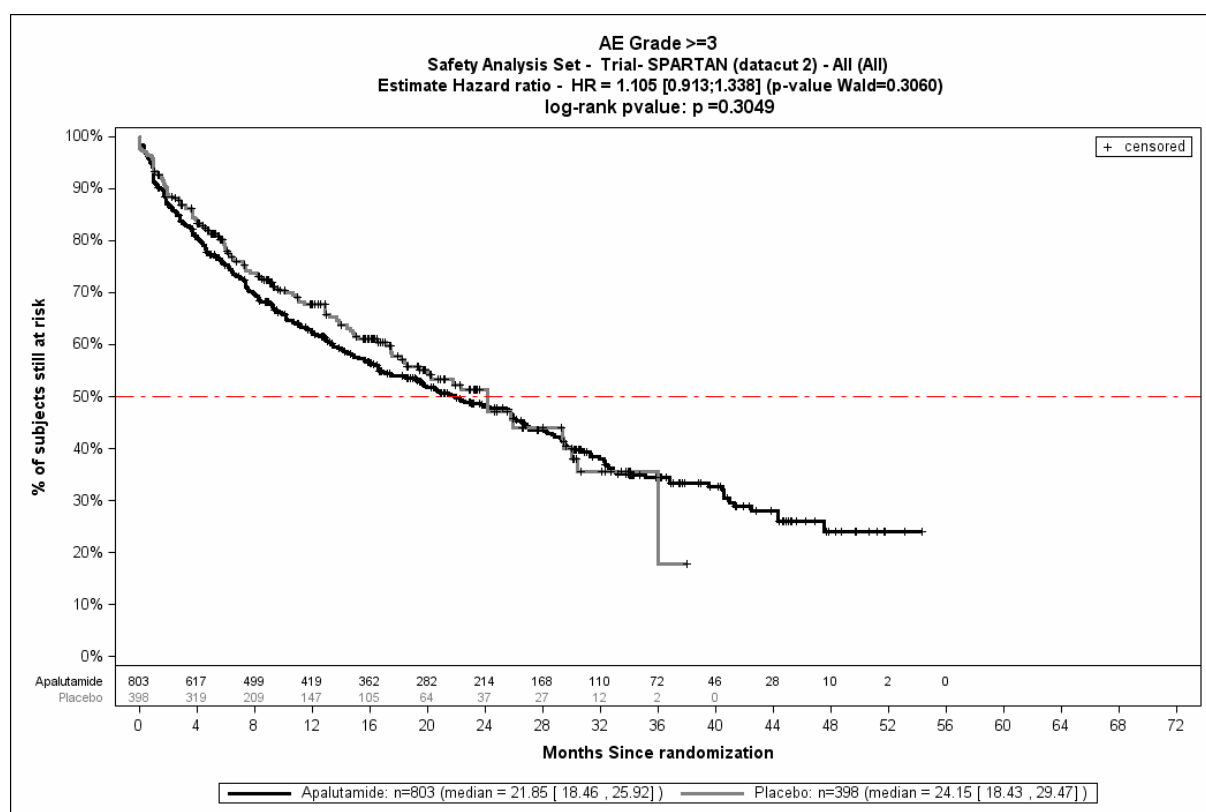


Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurve der Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Quelle: (3)

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – zweite Interimsanalyse

Tabelle 4-81 umfasst die Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf Basis der zweiten Interimsanalyse. Im Folgenden wird eine Beschreibung jener SOC und PT vorgenommen, für die in den zeitadjustierten Analysen ein signifikantes Ergebnis vorliegt und die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-81: Ergebnisse zu Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten pro Studienarm aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Zweite Interimsanalyse									
Gefäßerkrankungen									
Gesamte SOC	138/803 (17,2)	NA [NA; NA]	52/398 (13,1)	NA [NA; NA]	1,39 [0,98; 1,96] 0,0733	1,32 [0,98; 1,77] 0,0662	4,10 [0,00; 8,30] 0,0527	0,99 [0,72; 1,37] 0,9645	0,9644
Hypertonie	129/803 (16,1)	NA [NA; NA]	49/398 (12,3)	NA [NA; NA]	1,37 [0,96; 1,95] 0,0957	1,31 [0,96; 1,77] 0,0854	3,80 [-0,30; 7,90] 0,0702	1,01 [0,72; 1,41] 0,9701	0,9700
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	71/803 (8,8)	NA [50,86; NA]	12/398 (3,0)	NA [NA; NA]	3,15 [1,68; 5,88] 0,0001	2,94 [1,61; 5,36] 0,0004	5,80 [3,30; 8,40] 0,0001	1,80 [0,97; 3,36] 0,0638	0,0602
Harnwegsinfektion	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,75 [0,57; 5,36] 0,4675	1,74 [0,57; 5,24] 0,3274	0,70 [-0,60; 2,10] 0,2767	0,84 [0,26; 2,71] 0,7770	0,7768
Sepsis	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,60 [0,80; 2,50] 0,0003	NA [NA; NA] NA	0,0599
Pneumonie	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,00 [0,56; 7,14] 0,4213	1,99 [0,56; 7,00] 0,2842	0,70 [-0,40; 1,90] 0,2216	1,12 [0,30; 4,14] 0,8628	0,8627

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Gesamte SOC	60/803 (7,5)	NA [NA; NA]	46/398 (11,6)	NA [35,48; NA]	0,62 [0,41; 0,92] 0,0267	0,65 [0,45; 0,93] 0,0187	-4,10 [-7,70; -0,50] 0,0267	0,38 [0,25; 0,57] 0,0001	0,0001
Hämaturie	17/803 (2,1)	NA [52,30; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,03 [0,44; 2,42] 1,0000	1,03 [0,45; 2,38] 0,9436	0,10 [-1,60; 1,80] 0,9431	0,68 [0,28; 1,63] 0,3863	0,3837
Hydronephrose	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	12/398 (3,0)	NA [NA; NA]	0,61 [0,28; 1,32] 0,2905	0,62 [0,29; 1,31] 0,2093	-1,10 [-3,10; 0,80] 0,2415	0,37 [0,17; 0,82] 0,0139	0,0107
Harnretention	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	13/398 (3,3)	NA [35,48; NA]	0,42 [0,18; 0,94] 0,0544	0,42 [0,19; 0,94] 0,0338	-1,90 [-3,80; 0,00] 0,0555	0,22 [0,09; 0,53] 0,0008	0,0003
Akute Nierenschädigung	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	0,82 [0,30; 2,29] 0,8934	0,83 [0,30; 2,25] 0,7091	-0,30 [-1,70; 1,20] 0,7177	0,53 [0,19; 1,48] 0,2225	0,2152
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	52/803 (6,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	28,79 [3,83; 216,26] 0,0001	25,77 [3,57; 186,02] 0,0013	6,20 [4,40; 8,00] 0,0001	23,81 [3,29; 172,30] 0,0017	0,0001
Ausschlag makulo-papulös	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90 [0,90; 2,80] 0,0001	NA [NA; NA] NA	0,0073
Ausschlag	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	4,87 [0,62; 38,28] 0,1646	4,87 [0,61; 38,53] 0,1338	1,00 [0,10; 1,90] 0,0362	4,27 [0,54; 33,63] 0,1676	0,1330

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	49/803 (6,1)	59,63 [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	3,66 [1,64; 8,16] 0,0006	3,48 [1,59; 7,60] 0,0018	4,40 [2,30; 6,40] 0,0001	2,02 [0,90; 4,55] 0,0872	0,0811
Sturz	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	3,57 [1,06; 12,02] 0,0379	3,50 [1,05; 11,64] 0,0413	1,90 [0,50; 3,30] 0,0083	2,23 [0,65; 7,70] 0,2025	0,1909
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	48/803 (6,0)	NA [NA; NA]	11/398 (2,8)	NA [NA; NA]	2,25 [1,15; 4,40] 0,0176	2,17 [1,14; 4,13] 0,0185	3,20 [0,90; 5,50] 0,0059	1,36 [0,70; 2,67] 0,3670	0,3650
Synkope	20/803 (2,5)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,54 [0,86; 7,49] 0,1179	2,49 [0,86; 7,22] 0,0936	1,50 [0,00; 2,90] 0,0442	1,63 [0,54; 4,85] 0,3842	0,3797
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Gesamte SOC	43/803 (5,4)	NA [52,66; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	2,77 [1,29; 5,96] 0,0070	2,67 [1,27; 5,64] 0,0096	3,40 [1,30; 5,40] 0,0015	1,80 [0,84; 3,89] 0,1317	0,1263
Hyperkaliämie	11/803 (1,4)	NA [52,66; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,50 [0,71; 42,60] 0,1093	5,45 [0,71; 42,02] 0,1038	1,10 [0,20; 2,10] 0,0201	3,27 [0,41; 26,12] 0,2647	0,2380
Herzerkrankungen									
Gesamte SOC	41/803 (5,1)	59,01 [NA; NA]	14/398 (3,5)	NA [NA; NA]	1,48 [0,80; 2,76] 0,2674	1,46 [0,80; 2,64] 0,2142	1,60 [-0,80; 4,00] 0,1826	0,87 [0,46; 1,63] 0,6560	0,6558

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Vorhofflimmern	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	1,83 [0,51; 6,59] 0,5273	1,82 [0,51; 6,48] 0,3552	0,60 [-0,60; 1,80] 0,3005	1,09 [0,29; 4,08] 0,8964	0,8963
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	39/803 (4,9)	NA [NA; NA]	15/398 (3,8)	NA [NA; NA]	1,31 [0,71; 2,40] 0,4738	1,29 [0,72; 2,32] 0,3858	1,10 [-1,30; 3,50] 0,3635	0,83 [0,45; 1,54] 0,5520	0,5515
Diarrhö	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,49 [0,54; 11,41] 0,3676	2,48 [0,55; 11,24] 0,2404	0,70 [-0,30; 1,80] 0,1601	1,57 [0,33; 7,43] 0,5723	0,5687
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen									
Gesamte SOC	34/803 (4,2)	NA [NA; NA]	13/398 (3,3)	NA [NA; NA]	1,31 [0,69; 2,51] 0,5144	1,30 [0,69; 2,44] 0,4155	1,00 [-1,30; 3,20] 0,3930	0,60 [0,30; 1,17] 0,1350	0,1312
Rückenschmerzen	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	0,83 [0,30; 2,30] 0,9015	0,83 [0,30; 2,27] 0,7176	-0,30 [-1,70; 1,20] 0,7253	0,38 [0,12; 1,14] 0,0840	0,0740
Untersuchungen									
Gesamte SOC	28/803 (3,5)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	2,37 [0,97; 5,75] 0,0664	2,32 [0,97; 5,55] 0,0584	2,00 [0,20; 3,70] 0,0254	1,44 [0,58; 3,55] 0,4281	0,4254
Gewicht erniedrigt	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,04 [0,79; 46,31] 0,0758	5,98 [0,78; 45,64] 0,0847	1,30 [0,30; 2,20] 0,0119	3,23 [0,41; 25,43] 0,2649	0,2385

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)									
Gesamte SOC	27/803 (3,4)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,69 [0,76; 3,76] 0,2618	1,67 [0,76; 3,63] 0,2001	1,30 [-0,50; 3,20] 0,1579	0,96 [0,43; 2,18] 0,9320	0,9325
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	26/803 (3,2)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [36,04; NA]	1,63 [0,73; 3,64] 0,3069	1,61 [0,74; 3,53] 0,2329	1,20 [-0,60; 3,10] 0,1915	0,94 [0,41; 2,11] 0,8736	0,8736
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	22/803 (2,7)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [36,04; NA]	5,61 [1,31; 23,91] 0,0093	5,48 [1,29; 23,25] 0,0210	2,20 [0,90; 3,60] 0,0009	3,54 [0,82; 15,37] 0,0913	0,0718
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Gesamte SOC	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,75 [0,70; 4,37] 0,3182	1,73 [0,70; 4,25] 0,2349	1,10 [-0,50; 2,70] 0,1870	1,21 [0,48; 3,06] 0,6820	0,6815
Augenerkrankungen									
Gesamte SOC	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,19 [0,52; 2,74] 0,8595	1,18 [0,52; 2,69] 0,6854	0,40 [-1,40; 2,10] 0,6764	0,77 [0,33; 1,79] 0,5403	0,5392
Katarakt	16/803 (2,0)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	1,60 [0,58; 4,41] 0,4983	1,59 [0,59; 4,32] 0,3593	0,70 [-0,70; 2,20] 0,3177	1,08 [0,39; 2,99] 0,8864	0,8864

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Risk Ratio, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Safety-Population</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>Quelle: (3)</p>									

Zur zweiten Interimsanalyse zeigt sich in der *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR=0,38 [0,25; 0,57] 0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Hydronephrose* (HR=0,37 [0,17; 0,82] p=0,0139) sowie *Harnretention* (HR=0,22 [0,09; 0,53] p=0,0008).

In der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in der zeitadjustierten Analyse mit einem HR von 23,81 [3,29; 172,30] p=0,0017.

Für die zweite Interimsanalyse zeigen die Abbildung 4-248 bis Abbildung 4-251 die zu den zeitadjustierten Analysen der SOC und PT korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven.

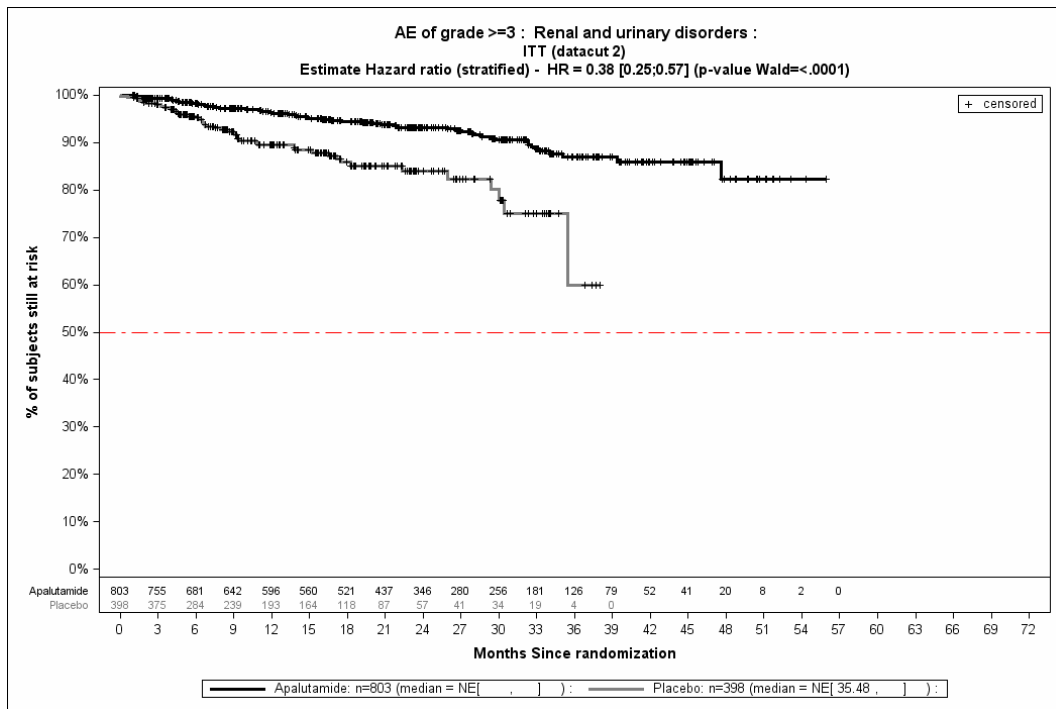


Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse
 Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

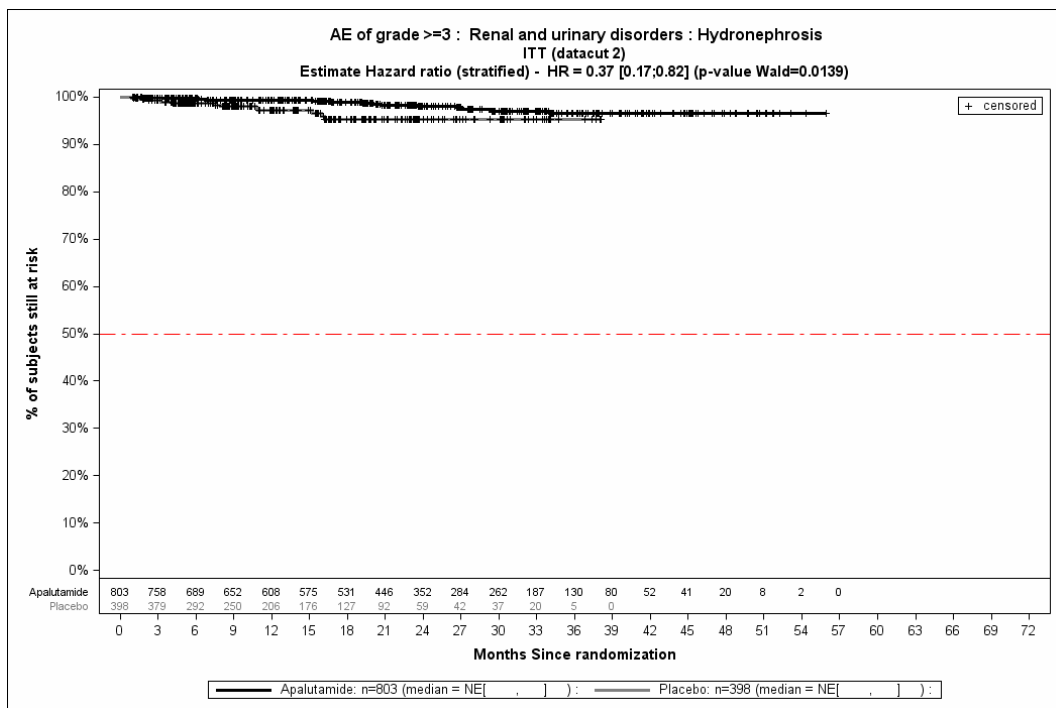


Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Hydronephrose aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse
 Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

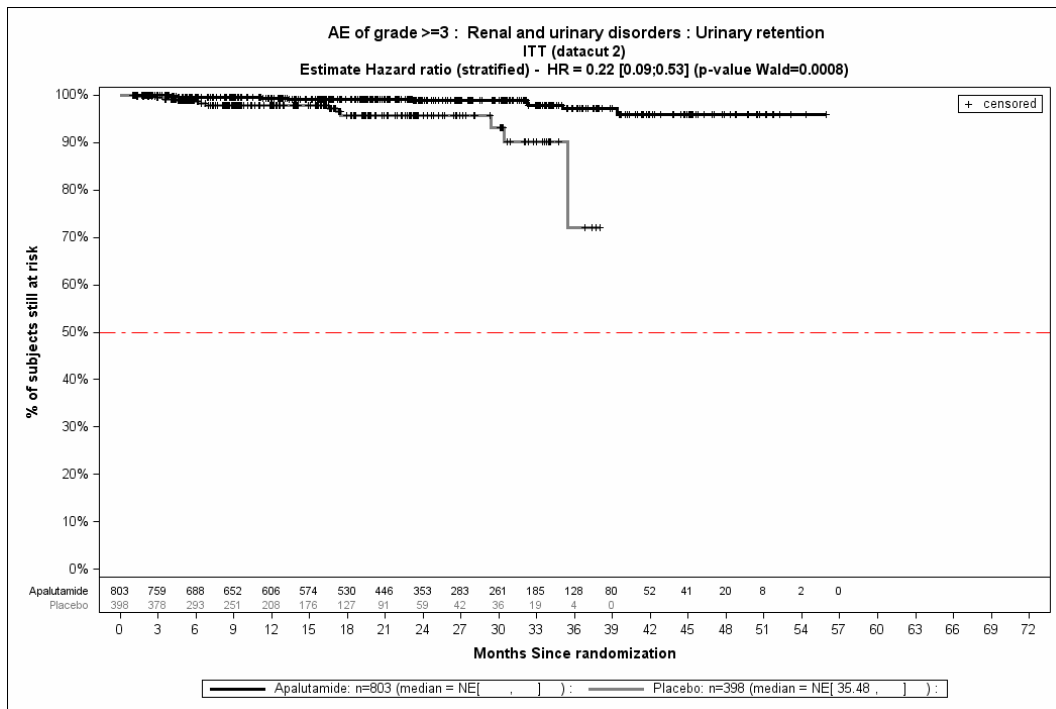


Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Harnretention aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

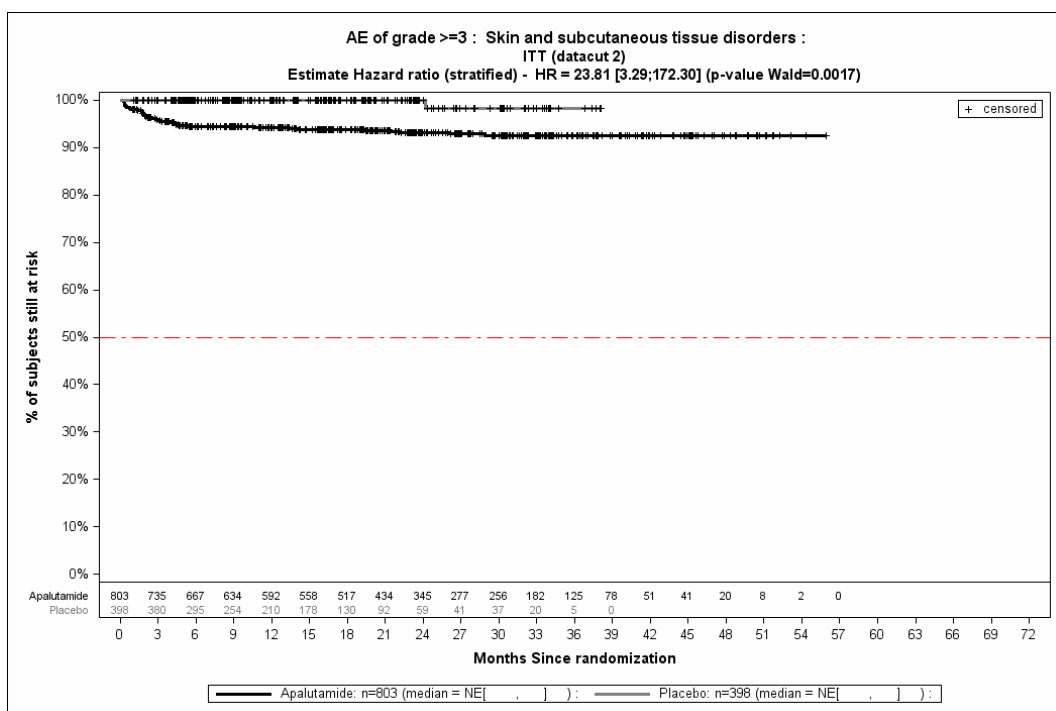


Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

Quelle: (3)

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) im Behandlungsarm 450 Ereignisse (56,0 %) und im Kontrollarm 146 Ereignisse (36,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,20 [1,72; 2,81]), das Relative Risiko (RR=1,53 [1,32; 1,76]) und die Risikodifferenz (RD=19,40 % [13,50 %; 25,20 %]) auf dem 5 % Niveau signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 21,91 Monate im Behandlungsarm und 24,15 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich auf dem 5 % Niveau kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,91; 1,34]). Abbildung 4-252 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier Kurve.

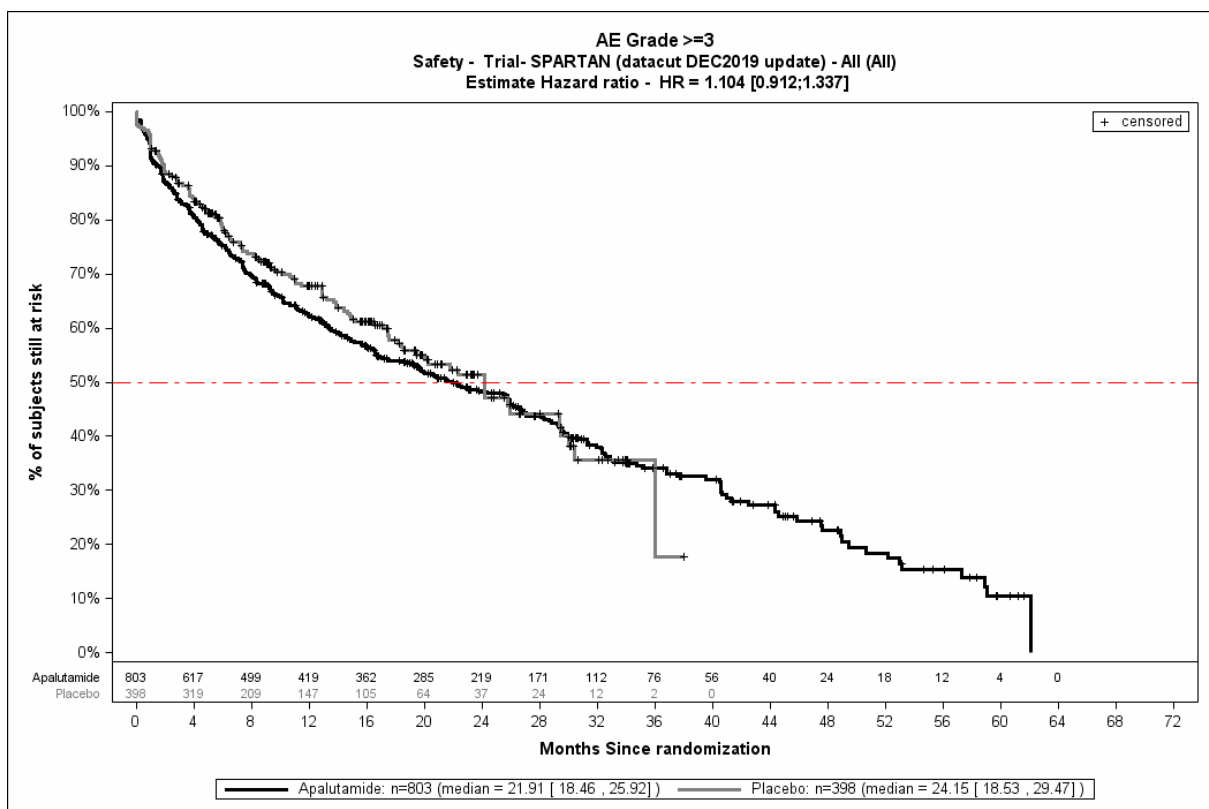


Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurve der Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – Dezember Datenschnitt

Tabelle 4-82 umfasst die Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT für *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) auf Basis des Dezember Datenschnitts. Im Folgenden wird eine Beschreibung jener SOC und PT vorgenommen, für die in den zeitadjustierten Analysen ein signifikantes Ergebnis vorliegt und die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse zu Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten pro Studienarm aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Dezember Datenschnitt								
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	140/803 (17,4)	NA [57,27; NA]	52/398 (13,1)	NA [NA; NA]	1,41 [1,00; 2,00]	1,34 [1,00; 1,79]	4,40 [0,20; 8,60]	0,99 [0,72; 1,38]
Hypertonie	130/803 (16,2)	NA [NA; NA]	49/398 (12,3)	NA [NA; NA]	1,38 [0,97; 1,97]	1,32 [0,97; 1,79]	3,90 [-0,20; 8,00]	1,01 [0,72; 1,41]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	78/803 (9,7)	NA [53,09; NA]	12/398 (3,0)	NA [NA; NA]	3,50 [1,88; 6,51]	3,23 [1,78; 5,86]	6,70 [4,10; 9,40]	1,81 [0,97; 3,38]
Harnwegsinfektion	16/803 (2,0)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,01 [0,67; 6,06]	1,99 [0,67; 5,90]	1,00 [-0,40; 2,40]	0,85 [0,27; 2,72]
Pneumonie	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,51 [0,72; 8,74]	2,49 [0,72; 8,53]	1,10 [-0,10; 2,40]	1,14 [0,31; 4,19]
Sepsis	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,70 [0,80; 2,70]	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	67/803 (8,3)	NA [58,91; NA]	46/398 (11,6)	NA [35,48; NA]	0,69 [0,47; 1,03]	0,72 [0,50; 1,03]	-3,20 [-6,90; 0,40]	0,38 [0,25; 0,57]
Hämaturie	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,03 [0,44; 2,42]	1,03 [0,45; 2,38]	0,10 [-1,60; 1,80]	0,68 [0,28; 1,63]
Hydronephrose	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	12/398 (3,0)	NA [NA; NA]	0,69 [0,33; 1,47]	0,70 [0,34; 1,45]	-0,90 [-2,80; 1,10]	0,37 [0,17; 0,82]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Harnretention	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	13/398 (3,3)	NA [35,48; NA]	0,45 [0,21; 1,00]	0,46 [0,21; 1,00]	-1,80 [-3,70; 0,20]	0,22 [0,09; 0,54]
Akute Nierenschädigung	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	0,91 [0,33; 2,48]	0,91 [0,34; 2,43]	-0,10 [-1,60; 1,30]	0,53 [0,19; 1,49]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	53/803 (6,6)	NA [59,37; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	3,98 [1,79; 8,86]	3,76 [1,73; 8,19]	4,80 [2,70; 7,00]	2,04 [0,91; 4,59]
Sturz	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	3,57 [1,06; 12,02]	3,50 [1,05; 11,64]	1,90 [0,50; 3,30]	2,25 [0,65; 7,75]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	52/803 (6,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	28,79 [3,83; 216,26]	25,77 [3,57; 186,02]	6,20 [4,40; 8,00]	23,84 [3,29; 172,53]
Ausschlag makulo-papulös	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,90 [0,90; 2,80]	NA [NA; NA]
Ausschlag	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	4,87 [0,62; 38,28]	4,87 [0,61; 38,53]	1,00 [0,10; 1,90]	4,28 [0,54; 33,66]
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	50/803 (6,2)	NA [NA; NA]	11/398 (2,8)	NA [NA; NA]	2,35 [1,21; 4,59]	2,26 [1,19; 4,29]	3,50 [1,20; 5,80]	1,37 [0,70; 2,67]
Synkope	20/803 (2,5)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	2,54 [0,86; 7,49]	2,49 [0,86; 7,22]	1,50 [0,00; 2,90]	1,63 [0,55; 4,86]
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	49/803 (6,1)	62,06 [59,01; NA]	14/398 (3,5)	NA [NA; NA]	1,79 [0,98; 3,29]	1,74 [0,97; 3,12]	2,60 [0,20; 5,10]	0,89 [0,47; 1,66]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Vorhofflimmern	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	1,83 [0,51; 6,59]	1,82 [0,51; 6,48]	0,60 [-0,60; 1,80]	1,09 [0,29; 4,09]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	48/803 (6,0)	NA [58,94; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	3,12 [1,46; 6,66]	2,99 [1,43; 6,25]	4,00 [1,80; 6,10]	1,81 [0,84; 3,90]
Hyperkaliämie	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,01 [0,78; 46,28]	5,94 [0,78; 45,49]	1,20 [0,30; 2,20]	3,27 [0,41; 26,15]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	44/803 (5,5)	NA [58,94; NA]	15/398 (3,8)	NA [NA; NA]	1,49 [0,82; 2,70]	1,46 [0,82; 2,60]	1,70 [-0,70; 4,20]	0,84 [0,45; 1,55]
Diarrhö	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,00 [0,67; 13,44]	2,97 [0,67; 13,20]	1,00 [-0,10; 2,10]	1,57 [0,33; 7,45]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	35/803 (4,4)	NA [NA; NA]	13/398 (3,3)	NA [NA; NA]	1,35 [0,71; 2,58]	1,34 [0,71; 2,51]	1,10 [-1,20; 3,40]	0,59 [0,30; 1,16]
Rückenschmerzen	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	0,91 [0,33; 2,49]	0,91 [0,34; 2,46]	-0,10 [-1,60; 1,30]	0,38 [0,13; 1,15]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	31/803 (3,9)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,95 [0,89; 4,29]	1,91 [0,89; 4,13]	1,80 [-0,10; 3,80]	0,97 [0,43; 2,19]
Untersuchungen								
Gesamte SOC	28/803 (3,5)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	2,37 [0,97; 5,75]	2,32 [0,97; 5,55]	2,00 [0,20; 3,70]	1,45 [0,59; 3,57]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Gewicht erniedrigt	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,04 [0,79; 46,31]	5,98 [0,78; 45,64]	1,30 [0,30; 2,20]	3,27 [0,42; 25,72]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	28/803 (3,5)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [36,04; NA]	1,76 [0,80; 3,91]	1,74 [0,80; 3,78]	1,50 [-0,40; 3,30]	0,96 [0,42; 2,15]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	25/803 (3,1)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [36,04; NA]	6,41 [1,51; 27,14]	6,23 [1,48; 26,22]	2,60 [1,20; 4,00]	3,62 [0,84; 15,65]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	1,75 [0,70; 4,37]	1,73 [0,70; 4,25]	1,10 [-0,50; 2,70]	1,22 [0,48; 3,07]
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	1,19 [0,52; 2,74]	1,18 [0,52; 2,69]	0,40 [-1,40; 2,10]	0,77 [0,33; 1,80]
Katarakt	16/803 (2,0)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	1,60 [0,58; 4,41]	1,59 [0,59; 4,32]	0,70 [-0,70; 2,20]	1,08 [0,39; 3,00]
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (4)								

Zum Dezember Datenschnitt zeigt sich in der *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse (HR= 0,38 [0,25; 0,57]). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen hinsichtlich folgender PT: *Hydronephrose* (HR= 0,37 [0,17; 0,82]) sowie *Harnretention* (HR= 0,22 [0,09; 0,54]).

In der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in der zeitadjustierten Analyse mit einem HR von 23,84 [3,29; 172,53].

Für die Dezember Datenschnitt zeigen die Abbildung 4-253 bis Abbildung 4-256 die zu den zeitadjustierten Analysen der SOC und PT korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven.

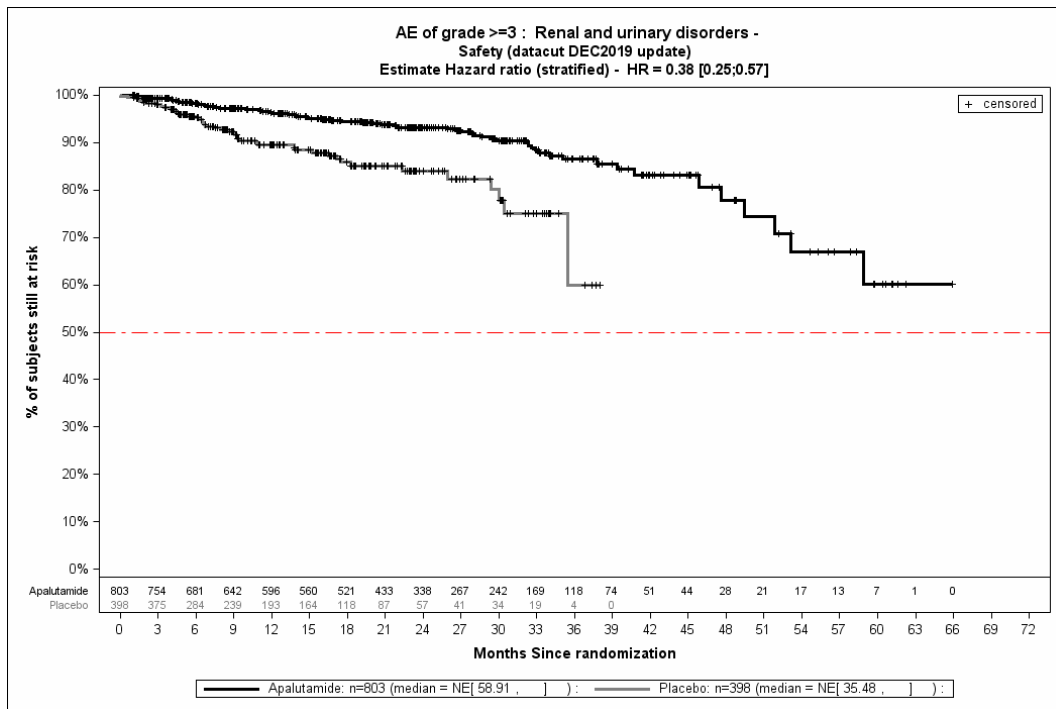


Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

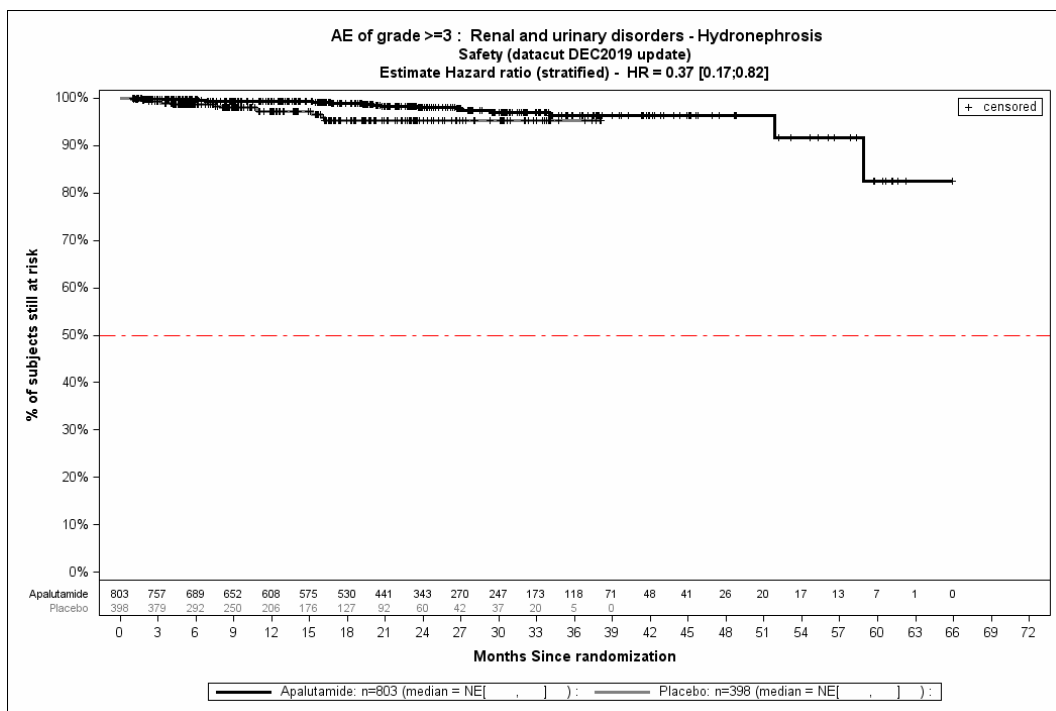


Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Hydronephrose aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

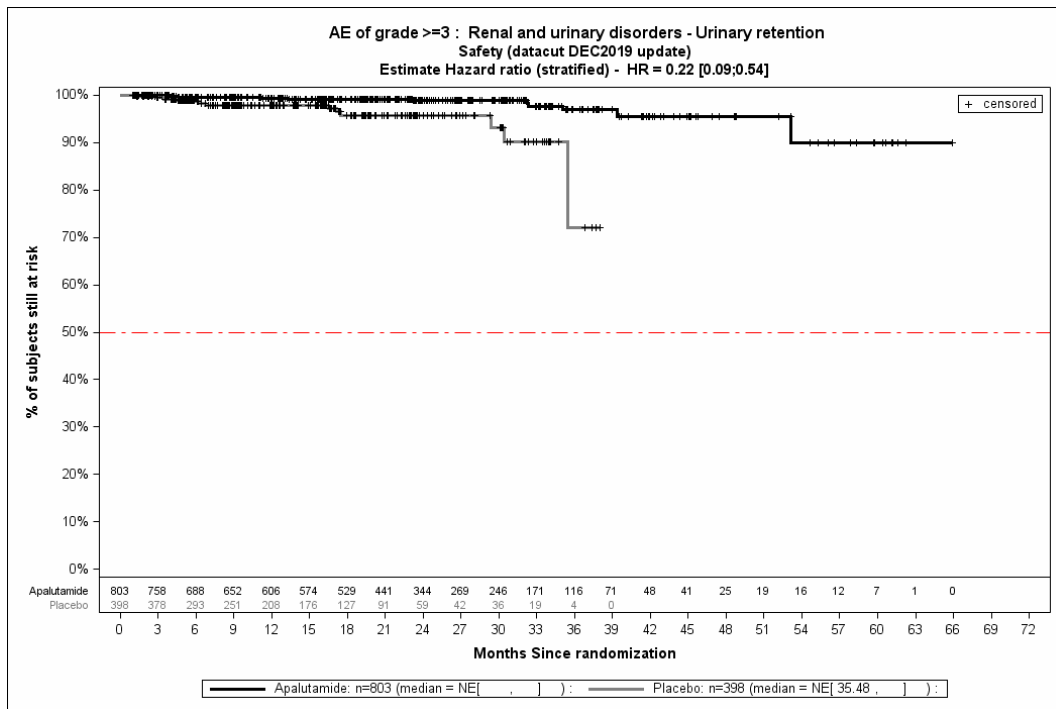


Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Harnretention aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

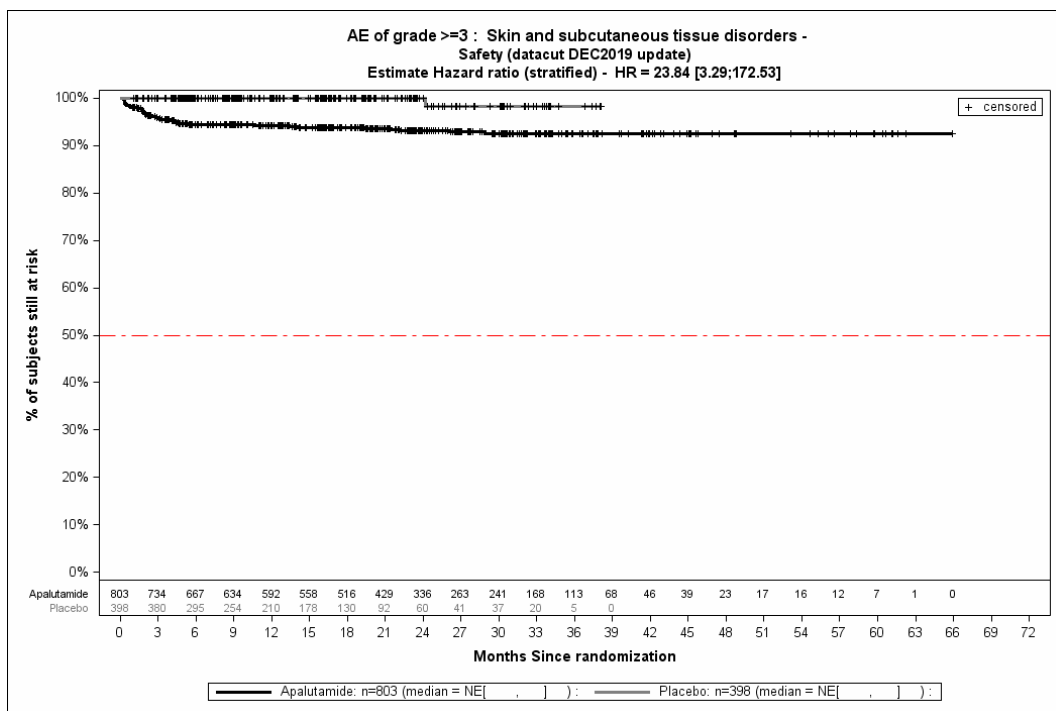


Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

4.3.1.3.1.12.4 Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 85 Ereignisse (10,6%) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (7,0%). Für das Relative Risiko (RR=1,51 [1,00; 2,27] p=0,0476) und die Risikodifferenz (RD=3,60% [0,30%; 6,90%] p=0,0320) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 36,83 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,33 [0,87; 2,04] p=0,1932). Abbildung 4-257 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier Kurve.

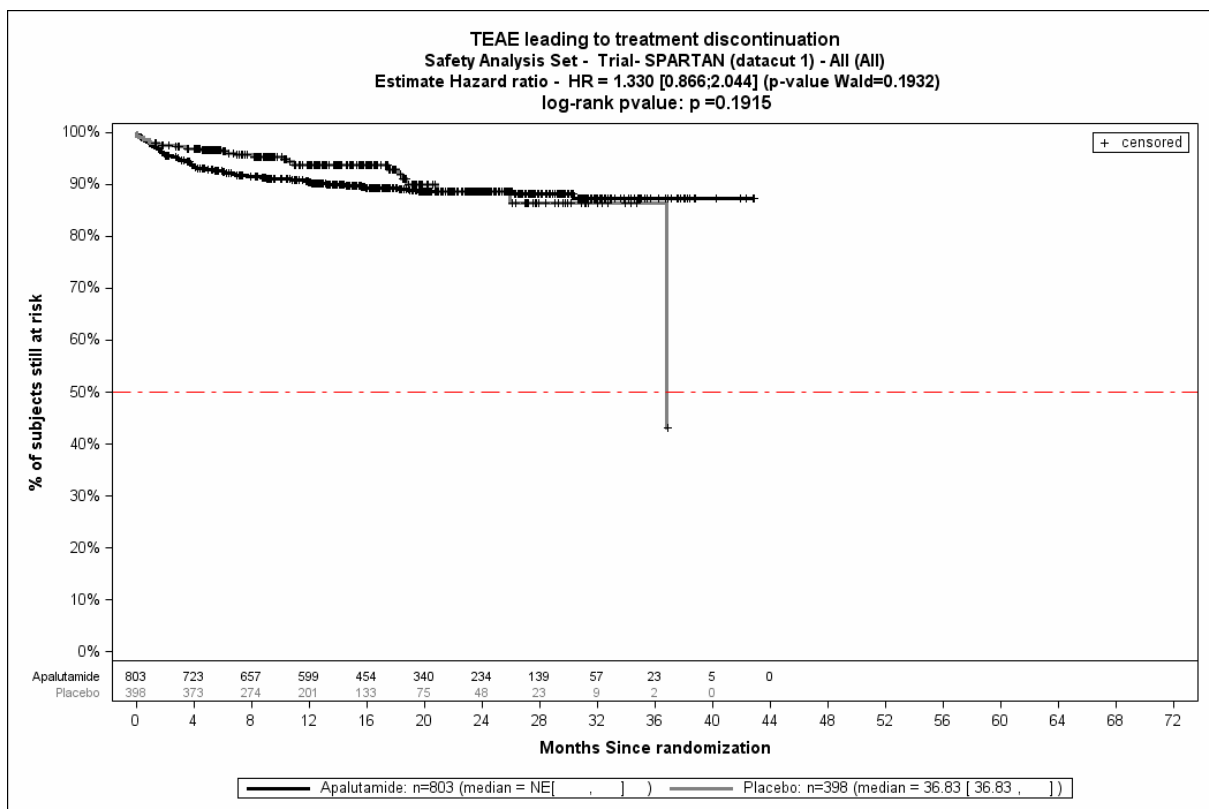


Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen: Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – primäre Analyse

Tabelle 4-83 umfasst die Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT für *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* auf Basis der primären Analyse.

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen auf SOC und PT-Ebene aus SPARTAN – primäre Analyse

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	26/803 (3,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,20 [2,00; 4,50] 0,0001	NA [NA; NA] NA	0,0003
Ausschlag makulo-papulös	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 [0,20; 1,30] 0,0140	NA [NA; NA] NA	0,0905
Ausschlag generalisiert	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50 [0,00; 1,00] 0,0445	NA [NA; NA] NA	0,1562
Ausschlag	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0821	NA [NA; NA] NA	0,2129
Ekzem	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1553	NA [NA; NA] NA	0,3321
Erythema multiforme	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1580	NA [NA; NA] NA	0,3195
Pruritus	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,3151

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Medikamentenausschlag	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758
Erythema nodosum	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Hyperhidrose	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Miliaria	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4811
Neurodermitis	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5215
Pemphigoid	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4779
Makulöser Ausschlag	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Hautulkus	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4778
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,25 [0,39; 4,00] 0,9553	1,25 [0,39; 3,95] 0,7092	0,20 [-1,00; 1,50] 0,6981	1,16 [0,36; 3,74] 0,7981	0,7979

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Übelkeit	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0821	NA [NA; NA] NA	0,2251
Abdominalschmerz	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,99 [0,09; 10,96] 1,0000	0,99 [0,09; 10,84] 0,9923	0,00 [-0,60; 0,60] 0,9923	0,99 [0,09; 10,90] 0,9923	0,9923
Erbrechen	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1553	NA [NA; NA] NA	0,3261
Abdominale Beschwerden	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4916
Bauch aufgetrieben	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Diarrhö	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 8,05] 1,0000	0,50 [0,03; 8,13] 0,6253	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6548	0,51 [0,03; 8,07] 0,6289	0,6221
Dyspepsie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4732
Dysphagie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758
Gastroösophageale Refluxerkrankung	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4732

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Mundulzeration	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,7098
Schmerzen Oberbauch	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1549
Raumforderung im Intestinum	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3174	NA [NA; NA] NA	0,1635
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	9/803 (1,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	4,55 [0,57; 36,22] 0,2074	4,51 [0,57; 35,78] 0,1537	0,90 [0,00; 1,80] 0,0509	4,17 [0,53; 33,15] 0,1766	0,1421
Ermüdung	8/803 (1,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	4,05 [0,50; 32,64] 0,2850	4,01 [0,50; 32,21] 0,1909	0,80 [-0,10; 1,60] 0,0814	3,67 [0,46; 29,53] 0,2223	0,1911
Gesichtsödem	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4768
Ödem peripher	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4768
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	9/803 (1,1)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	0,90 [0,30; 2,70] 1,0000	0,90 [0,30; 2,66] 0,8485	-0,10 [-1,40; 1,20] 0,8511	0,73 [0,24; 2,21] 0,5819	0,5805

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Amnesie	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1553	NA [NA; NA] NA	0,3333
Krampfanfall	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,4161
Hirnblutung	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,6959
Aufmerksamkeitsstörungen	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Schwindelgefühl	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	0,24 [0,02; 2,72] 0,5108	0,25 [0,02; 2,71] 0,2525	-0,40 [-1,10; 0,40] 0,3131	0,22 [0,02; 2,48] 0,2227	0,1817
Kopfschmerz	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758
Ischämischer Schlaganfall	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,5637
Thrombotischer Zerebralinfarkt	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758
Schädigung des Zentralnervensystems	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 [-0,70; 0,20] 0,3187	NA [NA; NA] NA	0,0864

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Intrakranielle Blutung	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1549
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 [-0,70; 0,20] 0,3187	NA [NA; NA] NA	0,1628
Herzerkrankungen									
Gesamte SOC	7/803 (0,9)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	1,16 [0,30; 4,53] 1,0000	1,16 [0,30; 4,46] 0,8285	0,10 [-0,90; 1,20] 0,8240	1,00 [0,26; 3,88] 0,9970	0,9970
Angina pectoris	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1545	NA [NA; NA] NA	0,3153
Akuter Myokardinfarkt	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4790
Vorhofflimmern	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5496
Stauungsinsuffizienz	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4816
Herz- und Atemstillstand	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 7,91] 1,0000	0,50 [0,03; 8,00] 0,6211	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6520	0,47 [0,03; 7,53] 0,5933	0,5845
Myokardinfarkt	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5131

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Funktionsstörung des rechten Ventrikels	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5877
Akutes Koronarsyndrom	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3174	NA [NA; NA] NA	0,1410
Stress-Kardiomyopathie	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,0545
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	7/803 (0,9)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	3,51 [0,43; 28,55] 0,3889	3,49 [0,43; 28,10] 0,2407	0,60 [-0,20; 1,40] 0,1306	2,73 [0,33; 22,48] 0,3508	0,3312
Sepsis	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50 [0,00; 1,00] 0,0442	NA [NA; NA] NA	0,2120
Ohreninfektion viral	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Lungentuberkulose	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758
Hautinfektion mit Staphylokokken	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5206
Harnwegsinfektion	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,0218

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)									
Gesamte SOC	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	1,50 [0,30; 7,47] 0,9394	1,50 [0,30; 7,40] 0,6213	0,20 [-0,70; 1,20] 0,5945	1,20 [0,24; 5,99] 0,8276	0,8274
Blasenkrebs	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1553	NA [NA; NA] NA	0,4477
Chronische myeloische Leukämie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4761
kleinzelliges Lungenkarzinom	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5215
Plattenepithelkarzinom der Lunge	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3157	NA [NA; NA] NA	0,5036
Übergangszellkarzinom	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4761
Kolonkarzinom	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1600
Rektalkarzinom	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 [-0,70; 0,20] 0,3187	NA [NA; NA] NA	0,0606

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Gesamte SOC	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	0,99 [0,18; 5,43] 1,0000	0,99 [0,18; 5,38] 0,9919	0,00 [-0,90; 0,80] 0,9919	0,67 [0,12; 3,76] 0,6525	0,6507
Neutropenie	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1580	NA [NA; NA] NA	0,4091
Lymphadenopathie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,49 [0,03; 7,92] 1,0000	0,49 [0,03; 7,86] 0,6175	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6495	0,31 [0,02; 5,03] 0,4115	0,3855
Thrombozytopenie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758
Hämolytisches urämisches Syndrom	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,0577
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0811	NA [NA; NA] NA	0,2293
Sturz	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,5168
Rippenfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4811

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Subdurales Hämatom	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4667
Untersuchungen									
Gesamte SOC	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0830	NA [NA; NA] NA	0,2492
Gewicht erniedrigt	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1564	NA [NA; NA] NA	0,3611
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,4819
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Gesamte SOC	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0821	NA [NA; NA] NA	0,2306
Appetit vermindert	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0821	NA [NA; NA] NA	0,2306
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,49 [0,15; 14,39] 1,0000	1,49 [0,16; 14,22] 0,7281	0,10 [-0,50; 0,80] 0,7085	1,47 [0,15; 14,16] 0,7384	0,7368
Dyspnoe	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,00 [0,09; 10,99] 1,0000	1,00 [0,09; 10,89] 0,9985	0,00 [-0,60; 0,60] 0,9985	0,98 [0,09; 10,80] 0,9851	0,9852

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Belastungsdyspnoe	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Gesamte SOC	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	36,83 [36,83; NA]	0,49 [0,07; 3,52] 0,8055	0,49 [0,07; 3,48] 0,4792	-0,30 [-1,00; 0,50] 0,5196	0,33 [0,04; 2,37] 0,2680	0,2447
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5171
Polyarthritits	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5531
Knochenläsion	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [36,83; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,0190
Polymyalgia rheumatica	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1188
Psychiatrische Erkrankungen									
Gesamte SOC	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,3332
Aggression	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5129

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Verwirrtheitszustand	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5129
Halluzination	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5129
psychomotorische Verlangsamung	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4761
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Vertigo	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Endokrine Erkrankungen									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Hypothyreose	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Erkrankungen des Immunsystems									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Überempfindlichkeit	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,67] 0,0127	0,08 [0,01; 0,68] 0,0204	-1,40 [-2,60; -0,20] 0,0262	0,07 [0,01; 0,57] 0,0135	0,0011
Nierenversagen	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,49 [0,03; 7,92] 1,0000	0,49 [0,03; 7,86] 0,6175	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6495	0,45 [0,03; 7,24] 0,5744	0,5643
Hydronephrose	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50 [-1,20; 0,20] 0,1557	NA [NA; NA] NA	0,0294
Harnretention	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50 [-1,20; 0,20] 0,1560	NA [NA; NA] NA	0,0186
Harnfluss vermindert	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1549
Gefäßerkrankungen									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,51 [0,03; 8,18] 1,0000	0,51 [0,03; 8,04] 0,6310	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6605	0,52 [0,03; 8,23] 0,6388	0,6326
Hypertonie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,51 [0,03; 8,18] 1,0000	0,51 [0,03; 8,04] 0,6310	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6605	0,52 [0,03; 8,23] 0,6388	0,6326

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Risk Ratio, SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Safety-Population</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>Quelle: (2)</p>									

Für die primäre Analyse zeigt sich in der *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse mit einem HR von 0,07 [0,01; 0,57] $p=0,0135$.

Für die primäre Analyse zeigt die Abbildung 4-258 die zu der zeitadjustierten Analyse der SOC korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

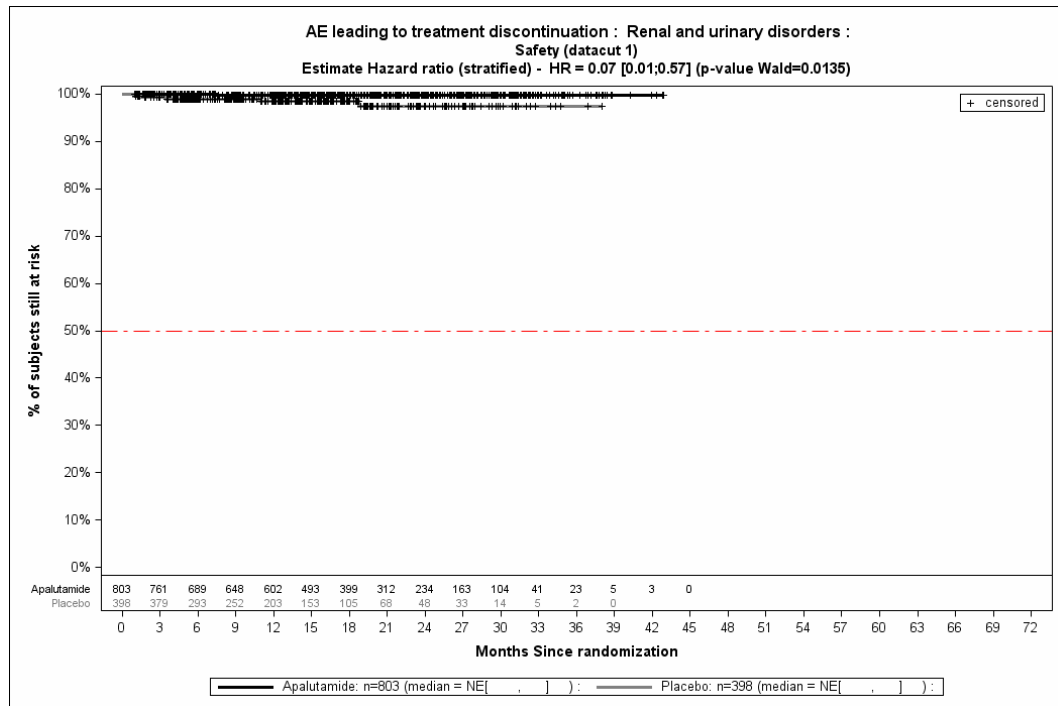


Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 109 Ereignisse (13,6 %) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (7,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,01 [1,31; 3,09] p=0,0012), das Relative Risiko (RR=1,87 [1,26; 2,76] p=0,0013) und die Risikodifferenz (RD=6,30 % [2,80 %; 9,80 %] p=0,0004) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,40 [0,92; 2,13] p=0,1127). Abbildung 4-259 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier Kurve.

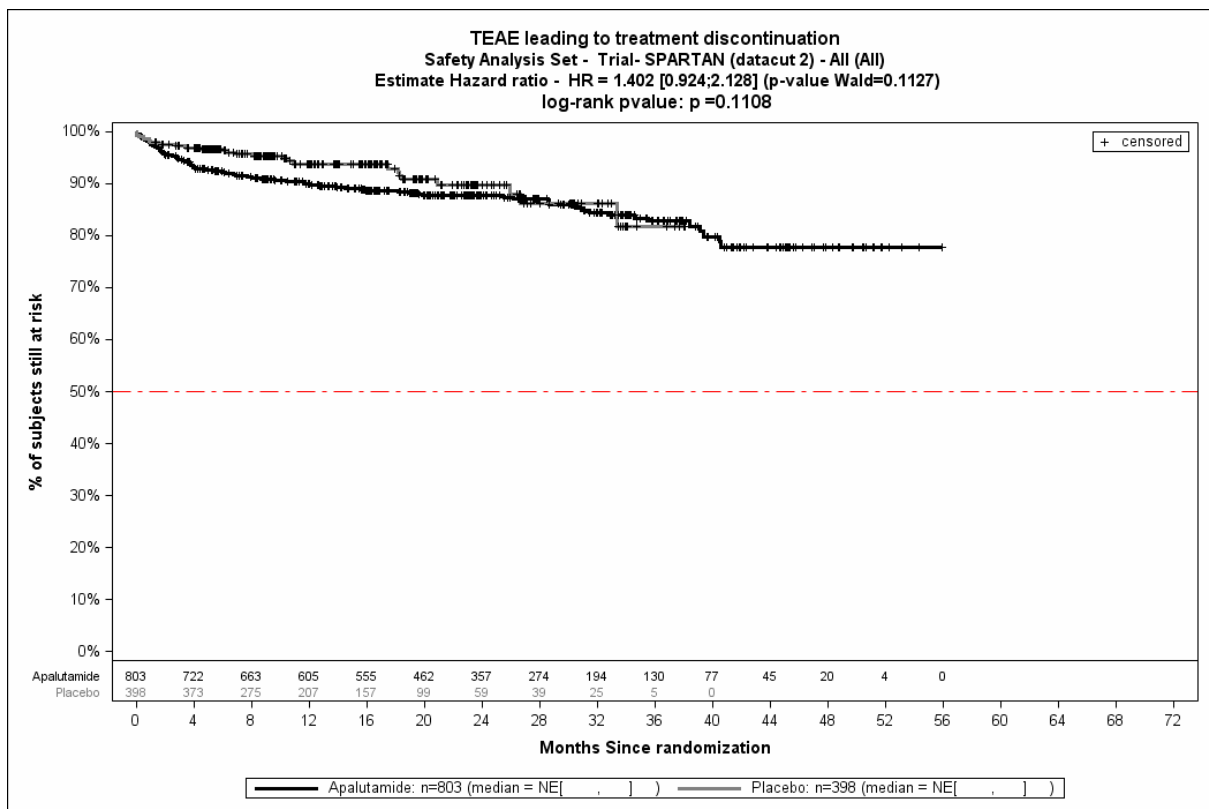


Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Quelle: (3)

UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen: Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – zweite Interimsanalyse

Tabelle 4-84 umfasst die Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT für *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* auf Basis der zweiten Interimsanalyse.

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen auf SOC und PT-Ebene aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Zweite Interimsanalyse									
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	28/803 (3,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,50 [2,20; 4,70] 0,0001	NA [NA; NA] NA	0,0002
Ausschlag makulo-papulös	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 [0,20; 1,30] 0,0140	NA [NA; NA] NA	0,0904
Ausschlag	5/803 (0,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 [0,10; 1,10] 0,0278	NA [NA; NA] NA	0,1278
Ausschlag generalisiert	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50 [0,00; 1,00] 0,0445	NA [NA; NA] NA	0,1562
Ekzem	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1553	NA [NA; NA] NA	0,3319
Erythema multiforme	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1580	NA [NA; NA] NA	0,3195
Pruritus	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,3151

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Medikamentenausschlag	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758
Erythema nodosum	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Hyperhidrose	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Miliaria	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4811
Neurodermitis	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5212
Pemphigoid	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4779
Makulöser Ausschlag	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Hautulkus	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4778
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	16/803 (2,0)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	1,61 [0,59; 4,45] 0,4938	1,60 [0,59; 4,33] 0,3556	0,80 [-0,70; 2,20] 0,3132	0,91 [0,32; 2,60] 0,8568	0,8568

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Apoplektischer Insult	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0817	NA [NA; NA] NA	0,5611
Amnesie	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1553	NA [NA; NA] NA	0,3333
Krampfanfall	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,4149
Basalganglienblutung	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	NA
Hirnblutung	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,6911
Kognitive Störung	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,7116
Demenz vom Alzheimerstyp	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5759
Aufmerksamkeitsstörungen	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Schwindelgefühl	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	0,24 [0,02; 2,72] 0,5108	0,25 [0,02; 2,71] 0,2525	-0,40 [-1,10; 0,40] 0,3131	0,23 [0,02; 2,48] 0,2231	0,1821

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Kopfschmerz	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758
Hydrozephalus	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	NA
Intrakranielle Raumforderung	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	NA
Ventrikelblutung	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	NA
Ischämischer Schlaganfall	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,5780
Thrombotischer Zerebralinfall	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758
Schädigung des Zentralnervensystems	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 [-0,70; 0,20] 0,3187	NA [NA; NA] NA	0,0736
Intrakranielle Blutung	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1549
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 [-0,70; 0,20] 0,3187	NA [NA; NA] NA	0,1628

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Tremor	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,07 [0,79; 46,92] 0,0767	6,01 [0,78; 46,49] 0,0856	1,20 [0,30; 2,20] 0,0119	4,54 [0,58; 35,57] 0,1498	0,1144
Ermüdung	9/803 (1,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	4,56 [0,57; 36,22] 0,2072	4,52 [0,57; 35,79] 0,1534	0,90 [0,00; 1,80] 0,0507	3,90 [0,49; 31,07] 0,1992	0,1665
Ödem peripher	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,4293
Gesichtsödem	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4768
Plötzlicher Tod	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,53 [0,71; 42,76] 0,1072	5,47 [0,71; 42,10] 0,1024	1,10 [0,20; 2,10] 0,0196	3,32 [0,42; 26,36] 0,2562	0,2291
Sepsis	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80 [0,20; 1,30] 0,0137	NA [NA; NA] NA	0,1911

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Ohreninfektion viral	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Pneumonie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,6831
Lungentuberkulose	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758
Atemwegsinfektion	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,6118
Hautinfektion mit Staphylokokken	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5204
Harnwegsinfektion	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,0121
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,25 [0,39; 4,00] 0,9553	1,25 [0,39; 3,95] 0,7092	0,20 [-1,00; 1,50] 0,6981	1,16 [0,36; 3,73] 0,8028	0,8026
Übelkeit	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0821	NA [NA; NA] NA	0,2262
Abdominalschmerz	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,99 [0,09; 10,96] 1,0000	0,99 [0,09; 10,84] 0,9923	0,00 [-0,60; 0,60] 0,9923	0,99 [0,09; 10,90] 0,9923	0,9923

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erbrechen	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1553	NA [NA; NA] NA	0,3278
Abdominale Beschwerden	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4916
Bauch aufgetrieben	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Diarrhö	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 8,05] 1,0000	0,50 [0,03; 8,13] 0,6253	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6548	0,51 [0,03; 8,07] 0,6289	0,6221
Dyspepsie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4732
Dysphagie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758
Gastroösophageale Refluxerkrankung	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4732
Mundulzeration	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,7113
Schmerzen Oberbauch	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1549

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Raumforderung im Intestinum	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3174	NA [NA; NA] NA	0,1573
Herzerkrankungen									
Gesamte SOC	9/803 (1,1)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	1,50 [0,40; 5,57] 0,7927	1,49 [0,41; 5,48] 0,5476	0,40 [-0,70; 1,50] 0,5174	1,11 [0,30; 4,19] 0,8735	0,8735
Akuter Myokardinfarkt	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,4283
Angina pectoris	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1545	NA [NA; NA] NA	0,3153
Vorhofflimmern	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5503
Herzinsuffizienz	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,6857
Stauungsinsuffizienz	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4816
Herz- und Atemstillstand	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 7,91] 1,0000	0,50 [0,03; 8,00] 0,6211	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6520	0,46 [0,03; 7,43] 0,5874	0,5782
Myokardinfarkt	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5117

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Funktionsstörung des rechten Ventrikels	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5843
Akutes Koronarsyndrom	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3174	NA [NA; NA] NA	0,1410
Stress-Kardiomyopathie	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,0476
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)									
Gesamte SOC	9/803 (1,1)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	1,50 [0,40; 5,57] 0,7908	1,49 [0,41; 5,49] 0,5464	0,40 [-0,70; 1,50] 0,5161	0,84 [0,22; 3,28] 0,8068	0,8066
Blasenkrebs	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1553	NA [NA; NA] NA	0,4420
Chronische myeloische Leukämie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4761
Intestinales Adenokarzinom	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,6866
Wirbelsäulenmetastasen	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 7,98] 1,0000	0,50 [0,03; 7,90] 0,6210	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6527	NA [NA; NA] 0,9977	0,0104
kleinzelliges Lungenkarzinom	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5212

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Plattenepithelkarzinom der Lunge	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3157	NA [NA; NA] NA	0,5036
Übergangszellkarzinom	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4761
Transitionalzellkarzinom metastatisch	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,7277
Kolonkarzinom	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1600
Rektalkarzinom	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 [-0,70; 0,20] 0,3187	NA [NA; NA] NA	0,0578
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Gesamte SOC	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	0,99 [0,18; 5,43] 1,0000	0,99 [0,18; 5,38] 0,9919	0,00 [-0,90; 0,80] 0,9919	0,67 [0,12; 3,73] 0,6449	0,6430
Neutropenie	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1580	NA [NA; NA] NA	0,4045
Lymphadenopathie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,49 [0,03; 7,92] 1,0000	0,49 [0,03; 7,86] 0,6175	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6495	0,30 [0,02; 4,89] 0,4002	0,3728
Thrombozytopenie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Hämolytisches urämisches Syndrom	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,0505
Untersuchungen									
Gesamte SOC	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,98 [0,22; 17,70] 0,9297	1,98 [0,22; 17,67] 0,5404	0,20 [-0,40; 0,90] 0,4853	1,02 [0,10; 10,35] 0,9895	0,9895
Gewicht erniedrigt	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,99 [0,09; 10,96] 1,0000	0,99 [0,09; 10,88] 0,9949	0,00 [-0,60; 0,60] 0,9949	0,56 [0,05; 6,87] 0,6539	0,6500
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,4819
Prostata-spezifisches Antigen erhöht	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3157	NA [NA; NA] NA	NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,99 [0,22; 17,82] 0,9286	1,98 [0,22; 17,65] 0,5395	0,20 [-0,40; 0,90] 0,4843	1,78 [0,20; 16,07] 0,6066	0,6016
Dyspnoe	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,00 [0,09; 10,99] 1,0000	1,00 [0,09; 10,89] 0,9985	0,00 [-0,60; 0,60] 0,9985	0,98 [0,09; 10,80] 0,9851	0,9852
Belastungs-dyspnoe	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Organisierende Pneumonie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,5952
Pneumonitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Lungenfibrose	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,50 [0,16; 14,40] 1,0000	1,50 [0,16; 14,28] 0,7236	0,10 [-0,50; 0,80] 0,7039	1,26 [0,13; 12,30] 0,8421	0,8417
Sturz	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,5147
Rippenfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4811
Subdurales Hämatom	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4667
Fraktur eines Lendenwirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Verkehrsunfall	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,0488

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Gesamte SOC	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0821	NA [NA; NA] NA	0,2306
Appetit vermindert	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0821	NA [NA; NA] NA	0,2306
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen									
Gesamte SOC	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,99 [0,09; 10,96] 1,0000	0,99 [0,09; 10,84] 0,9923	0,00 [-0,60; 0,60] 0,9923	0,78 [0,07; 8,66] 0,8426	0,8422
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5169
Polyarthritits	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5557
Polymyalgia rheumatica	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1190
Psychiatrische Erkrankungen									
Gesamte SOC	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,3332
Aggression	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5129

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Verwirrheitszustand	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5129
Halluzination	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5129
psychomotorische Verlangsamung	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4761
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Gesamte SOC	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	0,20 [0,04; 1,02] 0,0873	0,20 [0,04; 1,02] 0,0524	-1,00 [-2,20; 0,10] 0,0857	0,09 [0,01; 0,78] 0,0284	0,0059
Nierenversagen	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,49 [0,03; 7,92] 1,0000	0,49 [0,03; 7,86] 0,6175	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6495	0,45 [0,03; 7,24] 0,5747	0,5646
Harnretention	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 7,98] 1,0000	0,50 [0,03; 7,89] 0,6252	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6567	NA [NA; NA] 0,9963	0,1578
Hydronephrose	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50 [-1,20; 0,20] 0,1557	NA [NA; NA] NA	0,0291
Obstruktive Uropathie	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Harnfluss vermindert	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1549

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Vertigo	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Endokrine Erkrankungen									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Hypothyreose	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Erkrankungen des Immunsystems									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Überempfindlichkeit	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,7794

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Gynäkomastie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,7794
Gefäßerkrankungen									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,51 [0,03; 8,18] 1,0000	0,51 [0,03; 8,04] 0,6310	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6605	0,51 [0,03; 8,18] 0,6353	0,6289
Hypertonie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,51 [0,03; 8,18] 1,0000	0,51 [0,03; 8,04] 0,6310	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6605	0,51 [0,03; 8,18] 0,6353	0,6289

ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Risk Ratio, SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse

a: Safety-Population
 b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
 c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)
 d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)
 e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)
 Quelle: (3)

Zur zweiten Interimsanalyse zeigt sich in der *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse mit einem HR von 0,09 [0,01; 0,78] $p=0,0284$.

Für die zweite Interimsanalyse zeigt die Abbildung 4-260 die zu der zeitadjustierten Analyse der SOC korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

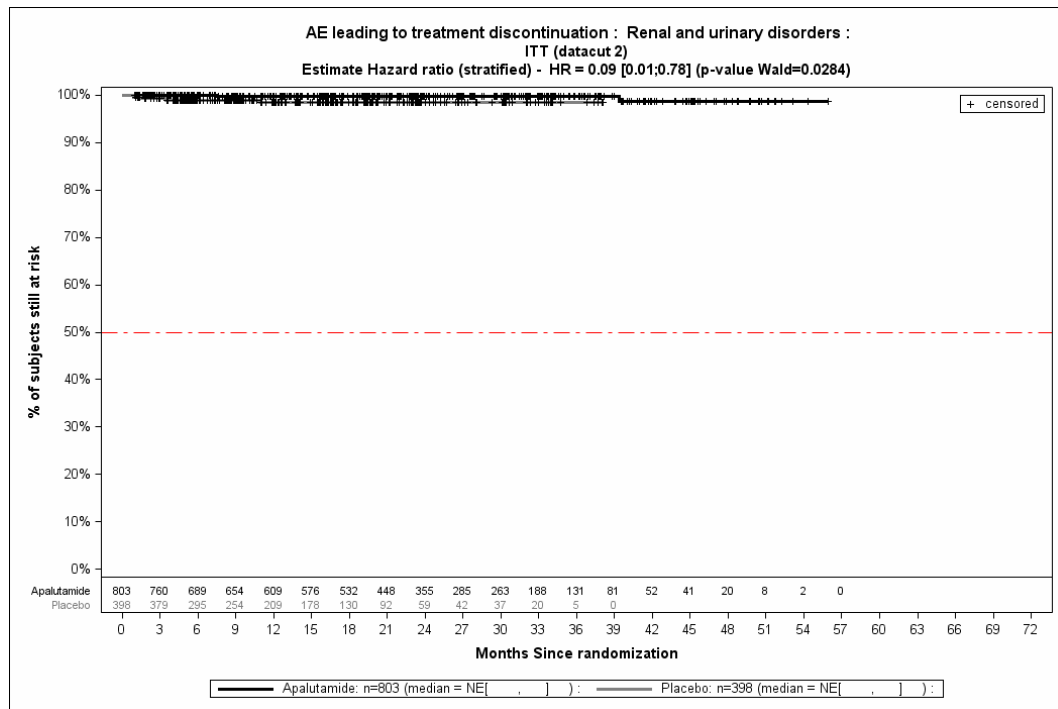


Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

Quelle: (3)

UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 115 Ereignisse (14,3 %) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (7,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,14 [1,40; 3,28]), das Relative Risiko (RR=1,97 [1,34; 2,90]) und die Risikodifferenz (RD=7,10 % [3,50 %; 10,60 %]) auf dem 5 % Niveau signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich auf dem 5 % Niveau kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,40 [0,92; 2,12]). Abbildung 4-261 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier Kurve.

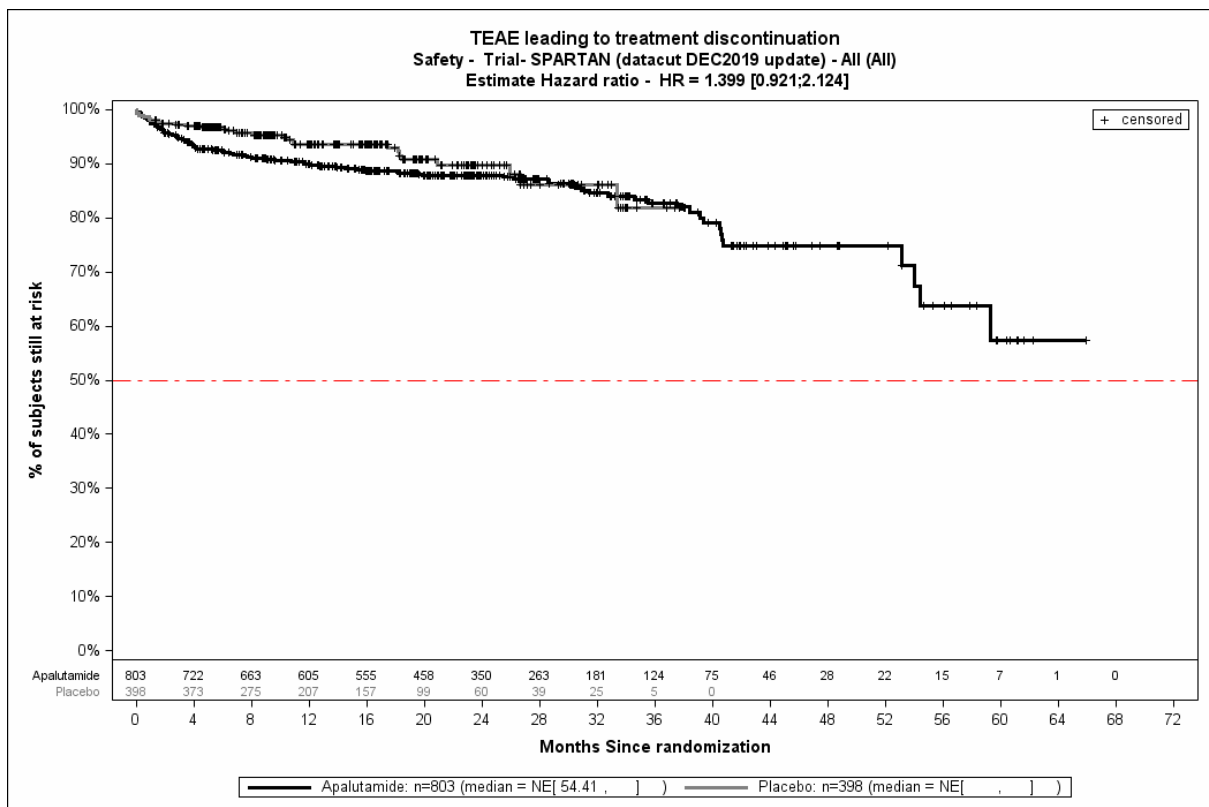


Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (3)

UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen: Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – Dezember Datenschnitt

Tabelle 4-85 umfasst die Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT für *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* auf Basis des Dezember Datenschnitts.

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen auf SOC und PT-Ebene aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Dezember Datenschnitt								
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	28/803 (3,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	3,50 [2,20; 4,70]	NA [NA; NA]
Ausschlag makulo-papulös	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,70 [0,20; 1,30]	NA [NA; NA]
Ausschlag	5/803 (0,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,60 [0,10; 1,10]	NA [NA; NA]
Ausschlag generalisiert	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,50 [0,00; 1,00]	NA [NA; NA]
Ekzem	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]
Erythema multiforme	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]
Pruritus	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]
Medikamentenausschlag	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Erythema nodosum	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Hyperhidrose	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Miliaria	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Neurodermitis	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Pemphigoid	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Makulöser Ausschlag	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Hautulkus	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	18/803 (2,2)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	1,82 [0,67; 4,96]	1,80 [0,68; 4,80]	1,00 [-0,50; 2,50]	0,91 [0,32; 2,61]
Apoplektischer Insult	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,40 [0,00; 0,80]	NA [NA; NA]
Amnesie	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]
Ischämischer Schlaganfall	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]
Krampfanfall	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]
Basalganglienblutung	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Hirnblutung	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Kognitive Störung	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Demenz vom Alzheimerstyp	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Aufmerksamkeitsstörungen	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Schwindelgefühl	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	0,24 [0,02; 2,72]	0,25 [0,02; 2,71]	-0,40 [-1,10; 0,40]	0,23 [0,02; 2,48]
Epilepsie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Kopfschmerz	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Hydrocephalus	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Intrakranielle Raumforderung	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Ventrikelblutung	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Thrombotischer Zerebralinfarkt	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Schädigung des Zentralnervensystems	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,20 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]
Intrakranielle Blutung	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,30 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,20 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Tremor	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,07 [0,79; 46,92]	6,01 [0,78; 46,49]	1,20 [0,30; 2,20]	4,56 [0,58; 35,69]
Ermüdung	9/803 (1,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	4,56 [0,57; 36,22]	4,52 [0,57; 35,79]	0,90 [0,00; 1,80]	3,90 [0,49; 31,12]
Ödem peripher	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]
Gesichtsödem	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Plötzlicher Tod	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	1,37 [0,43; 4,34]	1,37 [0,44; 4,28]	0,40 [-0,90; 1,60]	1,16 [0,36; 3,73]
Übelkeit	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,40 [0,00; 0,80]	NA [NA; NA]
Abdominalschmerz	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,99 [0,09; 10,96]	0,99 [0,09; 10,84]	0,00 [-0,60; 0,60]	0,99 [0,09; 10,90]
Erbrechen	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]
Abdominale Beschwerden	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Bauch aufgetrieben	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Diarrhö	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 8,05]	0,50 [0,03; 8,13]	-0,10 [-0,70; 0,40]	0,51 [0,03; 8,08]
Ulkus duodeni mit Perforation	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Dyspepsie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Dysphagie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Gastroösophageale Refluxerkrankung	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Mundulzeration	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Schmerzen Oberbauch	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,30 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]
Raumforderung im Intestinum	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,30 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,53 [0,71; 42,76]	5,47 [0,71; 42,10]	1,10 [0,20; 2,10]	3,36 [0,42; 26,62]
Sepsis	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,80 [0,20; 1,30]	NA [NA; NA]
Ohreninfektion viral	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Pneumonie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Lungentuberkulose	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Atemwegsinfektion	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Hautinfektion mit Staphylokokken	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Harnwegsinfektion	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,30 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	1,84 [0,51; 6,62]	1,82 [0,51; 6,51]	0,60 [-0,50; 1,80]	0,79 [0,20; 3,12]
Blasenkrebs	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]
Neubildung der Blase	1/803 (0,1)	NA [59,27; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Chronische myeloische Leukämie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Bösartiges Mesotheliom	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Wirbelsäulenmetastasen	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 7,98]	0,50 [0,03; 7,90]	-0,10 [-0,70; 0,40]	NA [NA; NA]
Pankreaskarzinom	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
kleinzelliges Lungenkarzinom	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Plattenepithelkarzinom der Lunge	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Übergangszellkarzinom	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Transitionalzellkarzinom metastatisch	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Kolonkarzinom	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,30 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]
Rektalkarzinom	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,20 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	9/803 (1,1)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	1,50 [0,40; 5,57]	1,49 [0,41; 5,48]	0,40 [-0,70; 1,50]	1,12 [0,30; 4,20]
Akuter Myokardinfarkt	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]
Angina pectoris	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]
Vorhofflimmern	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Herzinsuffizienz	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Stauungsinsuffizienz	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Herz- und Atemstillstand	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 7,91]	0,50 [0,03; 8,00]	-0,10 [-0,70; 0,40]	0,46 [0,03; 7,43]
Myokardinfarkt	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Funktionsstörung des rechten Ventrikels	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Akutes Koronarsyndrom	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,30 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]
Stress-Kardiomyopathie	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,30 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	0,99 [0,18; 5,43]	0,99 [0,18; 5,38]	0,00 [-0,90; 0,80]	0,67 [0,12; 3,73]
Neutropenie	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]
Lymphadenopathie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,49 [0,03; 7,92]	0,49 [0,03; 7,86]	-0,10 [-0,70; 0,40]	0,30 [0,02; 4,89]
Thrombozytopenie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Hämolytisches urämisches Syndrom	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,30 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	2,00 [0,22; 17,89]	2,00 [0,23; 17,69]	0,30 [-0,40; 0,90]	1,26 [0,13; 12,30]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Sturz	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Rippenfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Schädelbruch	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Subdurales Hämatom	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Traumatisch bedingte intrakranielle Blutung	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Fraktur eines Lendenwirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Verkehrsunfall	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,30 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]
Untersuchungen								
Gesamte SOC	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,98 [0,22; 17,70]	1,98 [0,22; 17,67]	0,20 [-0,40; 0,90]	1,02 [0,10; 10,39]
Gewicht erniedrigt	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,99 [0,09; 10,96]	0,99 [0,09; 10,88]	0,00 [-0,60; 0,60]	0,57 [0,05; 6,92]
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Prostata-spezifisches Antigen erhöht	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,99 [0,22; 17,82]	1,98 [0,22; 17,65]	0,20 [-0,40; 0,90]	1,78 [0,20; 16,08]
Dyspnoe	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,00 [0,09; 10,99]	1,00 [0,09; 10,89]	0,00 [-0,60; 0,60]	0,98 [0,09; 10,81]
Belastungsdyspnoe	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Organisierende Pneumonie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Pneumonitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Lungenfibrose	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,40 [0,00; 0,80]	NA [NA; NA]
Appetit vermindert	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,40 [0,00; 0,80]	NA [NA; NA]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,99 [0,09; 10,96]	0,99 [0,09; 10,84]	0,00 [-0,60; 0,60]	0,78 [0,07; 8,66]
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Polyarthrit	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Polymyalgia rheumatica	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,30 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]
Aggression	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Verwirrheitszustand	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Halluzination	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
psychomotorische Verlangsamung	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	0,20 [0,04; 1,02]	0,20 [0,04; 1,02]	-1,00 [-2,20; 0,10]	0,09 [0,01; 0,78]
Nierenversagen	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,49 [0,03; 7,92]	0,49 [0,03; 7,86]	-0,10 [-0,70; 0,40]	0,45 [0,03; 7,24]
Harnretention	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 7,98]	0,50 [0,03; 7,89]	-0,10 [-0,70; 0,40]	NA [NA; NA]
Hydronephrose	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,50 [-1,20; 0,20]	NA [NA; NA]
Obstruktive Uropathie	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Harnfluss vermindert	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,30 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Vertigo	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Endokrine Erkrankungen								
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Hypothyreose	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Immunsystems								
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Überempfindlichkeit	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]
Gynäkomastie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,51 [0,03; 8,18]	0,51 [0,03; 8,04]	-0,10 [-0,70; 0,40]	0,51 [0,03; 8,18]
Hypertonie	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,51 [0,03; 8,18]	0,51 [0,03; 8,04]	-0,10 [-0,70; 0,40]	0,51 [0,03; 8,18]
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (4)								

Zum Dezember Datenschnitt zeigt sich in der *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse mit einem HR 0,09 [0,01; 0,78].

Für den Dezember Datenschnitt zeigt die Abbildung 4-262 die zu der zeitadjustierten Analyse der SOC korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

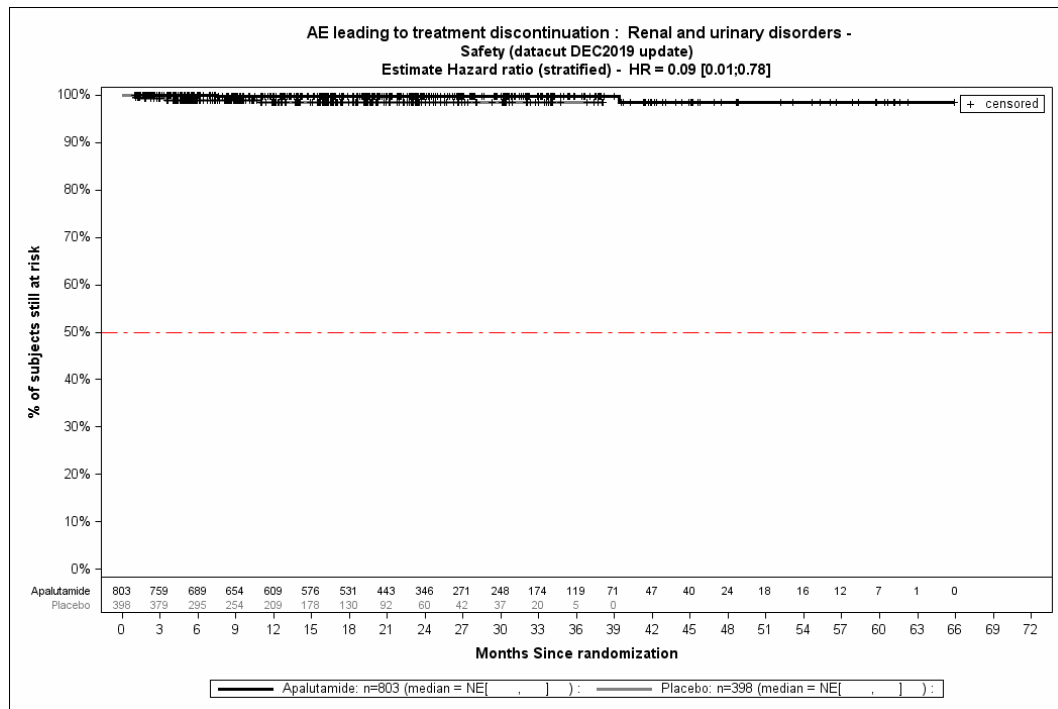


Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

4.3.1.3.1.12.5 Verträglichkeit – UE von speziellem Interesse

Im Studienprotokoll der Studie SPARTAN sind folgende *UE von speziellem Interesse* definiert: Hautausschlag, Stürze und Frakturen, Krampfanfälle sowie Hypothyreose. Tabelle 4-86 bis Tabelle 4-102 zeigen die Ergebnisse der zeitadjustierten Analysen der UE von speziellem Interesse über die Hauptkategorien der Verträglichkeit sowie aufgeschlüsselt nach primärer SOC und jeweiligem PT für jene UE von speziellem Interesse, die nicht als SMQ, sondern präspezifiziert als eine Zusammenstellung an PTs definiert sind (22).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der zeitadjustierten Analysen der UE von speziellem Interesse entlang der Hauptkategorien der Verträglichkeit im Zusammenhang mit der Kaplan-Meier-Kurve diskutiert. In der Auswertung der Daten zur Verträglichkeit wird die Hazard Ratio als maßgeblicher Schätzer von Unsicherheit zwischen den Behandlungsarmen angesehen. Hierbei wird der unterschiedlichen Behandlungsdauer der beiden Behandlungsgruppen Rechnung getragen. Weitere Effektschätzer (OR, RR und RD) werden lediglich ergänzend aufgeführt. Von einer erneuten Diskussion der primären SOC und jeweiligen PT sowie der korrespondierenden Kaplan-Meier Kurven für die UE von speziellem Interesse, die als eine Aggregation von PTs definiert sind, wird in diesem Abschnitt abgesehen, da die Ergebnisse bereits an anderer Stelle aufgeschlüsselt nach Schweregrad dargestellt werden (Abschnitt 4.3.1.3.1.12.1 bis 4.3.1.3.1.12.4).

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

Tabelle 4-86: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien aus SPARTAN; Hautausschlag – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
Jegliche UE									
SPARTAN	191/803 (23,8)	NA [NA; NA]	22/398 (5,5)	NA [NA; NA]	5,33 [3,37; 8,44] 0,0001	4,31 [2,82; 6,59] 0,0001	18,30 [14,60; 22,00] 0,0001	4,31 [2,77; 6,70] 0,0001	0,0001
Schwerwiegende UE									
SPARTAN	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1580	NA [NA; NA] NA	0,4309
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)									
SPARTAN	42/803 (5,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	23,19 [3,06; 175,88] 0,0001	20,78 [2,87; 150,57] 0,0027	5,00 [3,30; 6,60] 0,0001	19,89 [2,73; 144,56] 0,0031	0,0001
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen									
SPARTAN	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40 [1,30; 3,40] 0,0001	NA [NA; NA] NA	0,0026

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Zweite Interimsanalyse									
Jegliche UE									
SPARTAN	207/803 (25,8)	NA [NA; NA]	23/398 (5,8)	NA [NA; NA]	5,66 [3,61; 8,87] 0,0001	4,47 [2,95; 6,76] 0,0001	20,00 [16,20; 23,80] 0,0001	4,23 [2,74; 6,51] 0,0001	0,0001
Schwerwiegende UE									
SPARTAN	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1580	NA [NA; NA] NA	0,4295
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)									
SPARTAN	42/803 (5,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	23,19 [3,06; 175,88] 0,0001	20,78 [2,87; 150,57] 0,0027	5,00 [3,30; 6,60] 0,0001	19,82 [2,73; 144,12] 0,0032	0,0001
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen									
SPARTAN	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,60 [1,50; 3,70] 0,0001	NA [NA; NA] NA	0,0017

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Dezember Datenschnitt									
Jegliche UE									
SPARTAN	208/803 (25,9)	NA [NA; NA]	23/398 (5,8)	NA [NA; NA]	5,69 [3,63; 8,92]	4,49 [2,966; 6,790]	20,1 [16,3; 23,9]	4,26 [2,77; 6,56]	/
Schwerwiegende UE									
SPARTAN	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,2 [-0,1; 0,6]	NA [NA; NA]	/
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)									
SPARTAN	42/803 (5,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	23,19 [3,06; 175,88]	20,779 [2,868;150,57]	5,0 [3,3; 6,6]	19,83 [2,73; 144,20]	/
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen									
SPARTAN	21/803 (2,6)	NA [NA ;NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,6 [1,5; 3,7]	NA [NA; NA]	/
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (2-4)									

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Hautausschlag auf SOC und PT-Ebene (Jegliche UE) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
UE von speziellem Interesse Hautausschlag (Gesamt)	191/803 (23,8)	NA [NA; NA]	22/398 (5,5)	NA [NA; NA]	5,33 [3,37; 8,44] 0,0001	4,31 [2,82; 6,59] 0,0001	18,30 [14,60; 22,00] 0,0001	4,31 [2,77; 6,70] 0,0001	0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	178/803 (22,2)	NA [NA; NA]	21/398 (5,3)	NA [NA; NA]	5,11 [3,19; 8,17] 0,0001	4,21 [2,72; 6,51] 0,0001	16,90 [13,30; 20,50] 0,0001	4,18 [2,66; 6,57] 0,0001	0,0001
Ausschlag	87/803 (10,8)	NA [NA; NA]	13/398 (3,3)	NA [NA; NA]	3,59 [1,98; 6,50] 0,0001	3,32 [1,88; 5,88] 0,0001	7,60 [4,80; 10,30] 0,0001	3,10 [1,73; 5,55] 0,0001	0,0001
Ausschlag makulo-papulös	43/803 (5,4)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	11,27 [2,71; 46,80] 0,0001	10,72 [2,60; 44,10] 0,0010	4,90 [3,20; 6,60] 0,0001	10,44 [2,53; 43,08] 0,0012	0,0001
Ausschlag generalisiert	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	9,49 [1,28; 70,46] 0,0068	9,37 [1,26; 69,84] 0,0290	2,10 [0,90; 3,30] 0,0004	9,35 [1,25; 69,81] 0,0294	0,0078
Urtikaria	16/803 (2,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	8,12 [1,07; 61,61] 0,0192	8,00 [1,05; 60,68] 0,0443	1,70 [0,70; 2,80] 0,0016	7,31 [0,97; 55,17] 0,0538	0,0237
Ausschlag mit Juckreiz	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,76 [0,61; 12,49] 0,2795	2,74 [0,61; 12,34] 0,1899	0,90 [-0,20; 1,90] 0,1086	2,26 [0,50; 10,27] 0,2922	0,2793

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Makulöser Ausschlag	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,02 [0,64; 39,32] 0,1516	4,96 [0,64; 38,51] 0,1256	1,00 [0,10; 1,90] 0,0322	4,76 [0,61; 37,23] 0,1370	0,1006
Erythema multiforme	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50 [0,00; 1,00] 0,0456	NA [NA; NA] NA	0,1595
Ausschlag papulös	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,99 [0,22; 17,75] 0,9268	1,99 [0,22; 17,69] 0,5384	0,20 [-0,40; 0,90] 0,4832	1,33 [0,15; 12,09] 0,8008	0,8001
Exfoliation der Haut	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50 [0,00; 1,00] 0,0444	NA [NA; NA] NA	0,2030
Erythematöser Hautausschlag	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0813	NA [NA; NA] NA	0,2194
Medikamentenausschlag	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,00 [0,09; 10,99] 1,0000	1,00 [0,09; 10,89] 0,9985	0,00 [-0,60; 0,60] 0,9985	0,89 [0,08; 9,92] 0,9264	0,9263
Blase	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,49 [0,03; 7,92] 1,0000	0,49 [0,03; 7,86] 0,6175	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6495	0,43 [0,03; 6,91] 0,5499	0,5380
Papel	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,4843
Pemphigoid	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 8,05] 1,0000	0,50 [0,03; 8,13] 0,6253	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6548	0,43 [0,03; 6,96] 0,5544	0,5428

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Hauterosion	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758
Blasiger Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1549
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	8/803 (1,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,00 [0,30; 1,70] 0,0044	NA [NA; NA] NA	0,0587
Konjunktivitis	7/803 (0,9)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90 [0,20; 1,50] 0,0077	NA [NA; NA] NA	0,0825
Ausschlag pustulös	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1564	NA [NA; NA] NA	0,3315
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	5/803 (0,6)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	1,24 [0,24; 6,43] 1,0000	1,24 [0,24; 6,39] 0,7959	0,10 [-0,80; 1,00] 0,7880	1,03 [0,20; 5,44] 0,9687	0,9685
Stomatitis	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,49 [0,16; 14,19] 1,0000	1,49 [0,16; 14,16] 0,7310	0,10 [-0,50; 0,80] 0,7121	1,37 [0,14; 13,16] 0,7868	0,7859
Mundulzeration	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,99 [0,09; 11,06] 1,0000	0,99 [0,09; 11,16] 0,9963	0,00 [-0,60; 0,60] 0,9963	0,70 [0,06; 8,47] 0,7831	0,7822

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									
Gesamte SOC	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0817	NA [NA; NA] NA	0,2443
Genitaler Ausschlag	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0817	NA [NA; NA] NA	0,2443
Zweite Interimsanalyse									
UE von speziellem Interesse Hautausschlag (Gesamt)	207/803 (25,8)	NA [NA; NA]	23/398 (5,8)	NA [NA; NA]	5,66 [3,61; 8,87] 0,0001	4,47 [2,95; 6,76] 0,0001	20,00 [16,20; 23,80] 0,0001	4,23 [2,74; 6,51] 0,0001	0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	190/803 (23,7)	NA [NA; NA]	22/398 (5,5)	NA [NA; NA]	5,30 [3,35; 8,39] 0,0001	4,29 [2,80; 6,56] 0,0001	18,10 [14,40; 21,80] 0,0001	4,07 [2,61; 6,33] 0,0001	0,0001
Ausschlag	95/803 (11,8)	NA [NA; NA]	14/398 (3,5)	NA [NA; NA]	3,68 [2,07; 6,53] 0,0001	3,37 [1,95; 5,83] 0,0001	8,30 [5,40; 11,20] 0,0001	2,93 [1,67; 5,15] 0,0002	0,0001
Ausschlag makulo-papulös	43/803 (5,4)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	11,27 [2,71; 46,80] 0,0001	10,72 [2,60; 44,10] 0,0010	4,90 [3,20; 6,60] 0,0001	10,40 [2,52; 42,96] 0,0012	0,0001
Ausschlag generalisiert	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	9,49 [1,28; 70,46] 0,0068	9,37 [1,26; 69,84] 0,0290	2,10 [0,90; 3,30] 0,0004	9,36 [1,25; 69,93] 0,0293	0,0077
Urtikaria	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	8,63 [1,14; 65,18] 0,0134	8,50 [1,12; 64,25] 0,0381	1,90 [0,80; 3,00] 0,0010	7,33 [0,97; 55,24] 0,0533	0,0235

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Makulöser Ausschlag	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,53 [0,71; 43,00] 0,1088	5,46 [0,71; 41,99] 0,1033	1,10 [0,20; 2,10] 0,0198	4,91 [0,63; 38,24] 0,1283	0,0920
Ausschlag mit Juckreiz	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	2,76 [0,61; 12,49] 0,2795	2,74 [0,61; 12,34] 0,1899	0,90 [-0,20; 1,90] 0,1086	2,33 [0,51; 10,59] 0,2734	0,2594
Ausschlag papulös	5/803 (0,6)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	2,49 [0,29; 21,19] 0,7064	2,48 [0,29; 21,16] 0,4050	0,40 [-0,40; 1,10] 0,3196	1,58 [0,18; 13,72] 0,6782	0,6756
Erythema multiforme	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50 [0,00; 1,00] 0,0456	NA [NA; NA] NA	0,1597
Erythematöser Hautausschlag	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50 [0,00; 1,00] 0,0438	NA [NA; NA] NA	0,1684
Exfoliation der Haut	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50 [0,00; 1,00] 0,0444	NA [NA; NA] NA	0,2034
Medikamentenausschlag	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,00 [0,09; 10,99] 1,0000	1,00 [0,09; 10,89] 0,9985	0,00 [-0,60; 0,60] 0,9985	0,89 [0,08; 9,86] 0,9220	0,9219
Papel	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1580	NA [NA; NA] NA	0,4620
Blase	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,49 [0,03; 7,92] 1,0000	0,49 [0,03; 7,86] 0,6175	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6495	0,43 [0,03; 6,91] 0,5499	0,5380

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Pemphigoid	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 8,05] 1,0000	0,50 [0,03; 8,13] 0,6253	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6548	0,41 [0,03; 6,61] 0,5280	0,5144
Hauterosion	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758
Blasiger Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1549
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,60; 2,30] 0,0005	NA [NA; NA] NA	0,0407
Konjunktivitis	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 [0,60; 2,20] 0,0009	NA [NA; NA] NA	0,0559
Ausschlag pustulös	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1564	NA [NA; NA] NA	0,3369
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	1,50 [0,30; 7,46] 0,9407	1,49 [0,30; 7,37] 0,6221	0,20 [-0,70; 1,20] 0,5956	1,03 [0,20; 5,45] 0,9672	0,9669
Mundulzeration	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,51 [0,15; 14,63] 1,0000	1,50 [0,15; 14,53] 0,7250	0,10 [-0,50; 0,80] 0,7041	0,71 [0,06; 8,49] 0,7855	0,7847

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Stomatitis	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,49 [0,16; 14,19] 1,0000	1,49 [0,16; 14,16] 0,7310	0,10 [-0,50; 0,80] 0,7121	1,37 [0,14; 13,17] 0,7866	0,7857
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									
Gesamte SOC	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0817	NA [NA; NA] NA	0,2400
Genitaler Ausschlag	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0817	NA [NA; NA] NA	0,2400
Ulzeration im Genitaltrakt	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5920
Dezember Datenschnitt									
UE von speziellem Interesse Hautausschlag (Gesamt)	208/803 (25,9)	NA [NA; NA]	23/398 (5,8)	NA [NA; NA]	5,69 [3,63; 8,92]	4,49 [2,97; 6,79]	20,10 [16,30; 23,90]	4,26 [2,77; 6,56]	/
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	191/803 (23,8)	NA [NA; NA]	22/398 (5,5)	NA [NA; NA]	5,33 [3,37; 8,45]	4,31 [2,82; 6,59]	18,30 [14,60; 22,00]	4,10 [2,63; 6,38]	/
Ausschlag	95/803 (11,8)	NA [NA; NA]	14/398 (3,5)	NA [NA; NA]	3,68 [2,07; 6,53]	3,37 [1,95; 5,83]	8,30 [5,40; 11,20]	2,94 [1,67; 5,17]	/
Ausschlag makulo-papulös	44/803 (5,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	11,57 [2,79; 48,03]	10,97 [2,67; 45,10]	5,00 [3,30; 6,70]	10,41 [2,52; 42,98]	/
Ausschlag generalisiert	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	9,49 [1,28; 70,46]	9,37 [1,26; 69,84]	2,10 [0,90; 3,30]	9,37 [1,25; 69,95]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Urtikaria	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	8,63 [1,14; 65,18]	8,50 [1,12; 64,25]	1,90 [0,80; 3,00]	7,35 [0,97; 55,39]	/
Ausschlag mit Juckreiz	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	3,01 [0,67; 13,50]	2,99 [0,67; 13,33]	1,00 [-0,10; 2,10]	2,33 [0,51; 10,60]	/
Makulöser Ausschlag	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,53 [0,71; 43,00]	5,46 [0,71; 41,99]	1,10 [0,20; 2,10]	4,92 [0,63; 38,30]	/
Ausschlag papulös	5/803 (0,6)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	2,49 [0,29; 21,19]	2,48 [0,29; 21,16]	0,40 [-0,40; 1,10]	1,58 [0,18; 13,74]	/
Erythema multiforme	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,50 [0,00; 1,00]	NA [NA; NA]	/
Erythematöser Hautausschlag	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,50 [0,00; 1,00]	NA [NA; NA]	/
Exfoliation der Haut	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,50 [0,00; 1,00]	NA [NA; NA]	/
Medikamentenausschlag	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,49 [0,16; 14,39]	1,49 [0,16; 14,22]	0,10 [-0,50; 0,80]	1,38 [0,14; 13,32]	/
Papel	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Blase	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,49 [0,03; 7,92]	0,49 [0,03; 7,86]	-0,10 [-0,70; 0,40]	0,43 [0,03; 6,91]	/
Pemphigoid	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 8,05]	0,50 [0,03; 8,13]	-0,10 [-0,70; 0,40]	0,41 [0,03; 6,64]	/
Blasiger Hautausschlag	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,49 [0,03; 7,92]	0,49 [0,03; 7,86]	-0,10 [-0,70; 0,40]	0,40 [0,02; 6,44]	/
Hauterosion	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,60 [0,70; 2,50]	NA [NA; NA]	/
Konjunktivitis	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,40 [0,60; 2,20]	NA [NA; NA]	/
Ausschlag pustulös	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,40 [0,00; 0,80]	NA [NA; NA]	/
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	1,50 [0,30; 7,46]	1,49 [0,30; 7,37]	0,20 [-0,70; 1,20]	1,03 [0,20; 5,45]	/
Mundulzeration	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,51 [0,15; 14,63]	1,50 [0,15; 14,53]	0,10 [-0,50; 0,80]	0,71 [0,06; 8,49]	/
Stomatitis	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,49 [0,16; 14,19]	1,49 [0,16; 14,16]	0,10 [-0,50; 0,80]	1,37 [0,14; 13,17]	/
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									
Gesamte SOC	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,40 [0,00; 0,80]	NA [NA; NA]	/
Genitaler Ausschlag	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,40 [0,00; 0,80]	NA [NA; NA]	/
Ulzeration im Genitaltrakt	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Safety-Population</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>Quelle: (2-4)</p>									

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Hautausschlag auf SOC und PT-Ebene (Schwerwiegende UE) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
UE von speziellem Interesse Hautausschlag (Gesamt)	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1580	NA [NA; NA] NA	0,4309
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,7140
Mundulzeration	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,7140
Stomatitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4816
Erythema multiforme	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4816
Blase	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Medikamentenausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Papel	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Pemphigoid	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Erythematöser Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ausschlag generalisiert	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Makulöser Ausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ausschlag makulo-papulös	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ausschlag papulös	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Ausschlag mit Juckreiz	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Blasiger Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Hauterosion	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Exfoliation der Haut	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Urtikaria	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Konjunktivitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ausschlag pustulös	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Genitaler Ausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Zweite Interimsanalyse									
UE von speziellem Interesse Hautausschlag (Gesamt)	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1580	NA [NA; NA] NA	0,4295
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,7113
Mundulzeration	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,7113
Stomatitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4811

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erythema multiforme	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4811
Blase	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Medikamentenausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Papel	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Pemphigoid	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Erythematöser Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ausschlag generalisiert	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Makulöser Ausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Ausschlag makulo-papulös	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ausschlag papulös	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ausschlag mit Juckreiz	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Blasiger Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Hauterosion	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Exfoliation der Haut	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Urtikaria	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Konjunktivitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Ausschlag pustulös	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Genitaler Ausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ulzeration im Genitaltrakt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Dezember Datenschnitt									
UE von speziellem Interesse Hautausschlag (Gesamt)	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Mundulzeration	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Stomatitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erythema multiforme	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Blase	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Medikamentenausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Papel	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Pemphigoid	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Ausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Erythematöser Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Ausschlag generalisiert	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Makulöser Ausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Ausschlag makulo-papulös	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Ausschlag papulös	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Ausschlag mit Juckreiz	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Blasiger Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Hauterosion	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Exfoliation der Haut	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Urtikaria	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Konjunktivitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Ausschlag pustulös	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Genitaler Ausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Ulzeration im Genitaltrakt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Safety-Population</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>Quelle: (2-4)</p>									

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Hautausschlag auf SOC und PT-Ebene (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
UE von speziellem Interesse Hautausschlag (Gesamt)	42/803 (5,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	23,19 [3,06; 175,88] 0,0001	20,78 [2,87; 150,57] 0,0027	5,00 [3,30; 6,60] 0,0001	19,89 [2,73; 144,56] 0,0031	<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	42/803 (5,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	23,19 [3,06; 175,88] 0,0001	20,78 [2,87; 150,57] 0,0027	5,00 [3,30; 6,60] 0,0001	19,89 [2,73; 144,56] 0,0031	<0,0001
Ausschlag makulo-papulös	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90 [0,90; 2,80] 0,0001	NA [NA; NA] NA	0,0073
Ausschlag	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	4,87 [0,62; 38,28] 0,1646	4,87 [0,61; 38,53] 0,1338	1,00 [0,10; 1,90] 0,0362	4,35 [0,55; 34,19] 0,1619	0,1268
Ausschlag generalisiert	7/803 (0,9)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90 [0,20; 1,50] 0,0079	NA [NA; NA] NA	0,0617
Makulöser Ausschlag	5/803 (0,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 [0,10; 1,20] 0,0247	NA [NA; NA] NA	0,1130
Erythema multiforme	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1580	NA [NA; NA] NA	0,3198

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Urtikaria	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1580	NA [NA; NA] NA	0,3188
Medikamentenausschlag	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758
Pemphigoid	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Ausschlag papulös	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,6448
Ausschlag mit Juckreiz	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3157	NA [NA; NA] NA	0,5982
Blase	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Papel	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Erythematöser Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Blasiger Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Hauterosion	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Exfoliation der Haut	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,7140
Mundulzeration	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,7140
Stomatitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Konjunktivitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ausschlag pustulös	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Genitaler Ausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Zweite Interimsanalyse									
UE von speziellem Interesse Hautausschlag (Gesamt)	42/803 (5,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	23,19 [3,06; 175,88] 0,0001	20,78 [2,87; 150,57] 0,0027	5,00 [3,30; 6,60] 0,0001	19,82 [2,73; 144,12] 0,0032	0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	42/803 (5,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	23,19 [3,06; 175,88] 0,0001	20,78 [2,87; 150,57] 0,0027	5,00 [3,30; 6,60] 0,0001	19,82 [2,73; 144,12] 0,0032	0,0001
Ausschlag makulo-papulös	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90 [0,90; 2,80] 0,0001	NA [NA; NA] NA	0,0073
Ausschlag	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	4,87 [0,62; 38,28] 0,1646	4,87 [0,61; 38,53] 0,1338	1,00 [0,10; 1,90] 0,0362	4,27 [0,54; 33,63] 0,1676	0,1330
Ausschlag generalisiert	7/803 (0,9)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90 [0,20; 1,50] 0,0079	NA [NA; NA] NA	0,0617
Makulöser Ausschlag	5/803 (0,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 [0,10; 1,20] 0,0247	NA [NA; NA] NA	0,1124

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erythema multiforme	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1580	NA [NA; NA] NA	0,3195
Urtikaria	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1580	NA [NA; NA] NA	0,3185
Medikamentenausschlag	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758
Pemphigoid	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4816
Ausschlag papulös	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,6448
Ausschlag mit Juckreiz	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3157	NA [NA; NA] NA	0,6038
Blase	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Papel	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Erythematöser Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Blasiger Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Hauterosion	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Exfoliation der Haut	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,7113
Mundulzeration	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,7113
Stomatitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Konjunktivitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Ausschlag pustulös	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Genitaler Ausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ulzeration im Genitaltrakt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Dezember Datenschnitt									
UE von speziellem Interesse Hautausschlag (Gesamt)	42/803 (5,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	23,19 [3,06; 175,88]	20,78 [2,87; 150,57]	5,00 [3,30; 6,60]	19,83 [2,73; 144,20]	/
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	42/803 (5,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	23,19 [3,06; 175,88]	20,78 [2,87; 150,57]	5,00 [3,30; 6,60]	19,83 [2,73; 144,20]	/
Ausschlag makulo-papulös	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,90 [0,90; 2,80]	NA [NA; NA]	/
Ausschlag	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	4,87 [0,62; 38,28]	4,87 [0,61; 38,53]	1,00 [0,10; 1,90]	4,28 [0,54; 33,66]	/
Ausschlag generalisiert	7/803 (0,9)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,90 [0,20; 1,50]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Makulöser Ausschlag	5/803 (0,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,60 [0,10; 1,20]	NA [NA; NA]	/
Erythema multiforme	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Urtikaria	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Medikamentenausschlag	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Pemphigoid	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Ausschlag papulös	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Ausschlag mit Juckreiz	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Blase	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Papel	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Erythematöser Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Blasiger Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Hauterosion	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Exfoliation der Haut	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Mundulzeration	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Stomatitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Konjunktivitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Ausschlag pustulös	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Genitaler Ausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Ulzeration im Genitaltrakt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Safety-Population</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>Quelle: (2-4)</p>									

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

Tabelle 4-90: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Hautausschlag auf SOC und PT-Ebene (UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
UE von speziellem Interesse Hautausschlag (Gesamt)	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40 [1,30; 3,40] 0,0001	NA [NA; NA] NA	0,0026
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	18/803 (2,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20 [1,20; 3,30] 0,0001	NA [NA; NA] NA	0,0028
Ausschlag makulo-papulös	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 [0,20; 1,30] 0,0140	NA [NA; NA] NA	0,0908
Ausschlag generalisiert	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50 [0,00; 1,00] 0,0445	NA [NA; NA] NA	0,1562
Ausschlag	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0821	NA [NA; NA] NA	0,2141
Erythema multiforme	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1580	NA [NA; NA] NA	0,3198
Medikamentenausschlag	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Pemphigoid	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4773
Makulöser Ausschlag	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Blase	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Papel	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Erythematöser Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ausschlag papulös	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ausschlag mit Juckreiz	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Blasiger Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Hauterosion	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Exfoliation der Haut	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Urtikaria	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,7140
Mundulzeration	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,7140
Stomatitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,7140
Konjunktivitis	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,7140
Ausschlag pustulös	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Genitaler Ausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Zweite Interimsanalyse									
UE von speziellem Interesse Hautausschlag (Gesamt)	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,60 [1,50; 3,70] 0,0001	NA [NA; NA] NA	0,0017
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	20/803 (2,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,50 [1,40; 3,50] 0,0001	NA [NA; NA] NA	0,0018
Ausschlag makulo-papulös	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 [0,20; 1,30] 0,0140	NA [NA; NA] NA	0,0904
Ausschlag	5/803 (0,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 [0,10; 1,10] 0,0278	NA [NA; NA] NA	0,1278
Ausschlag generalisiert	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50 [0,00; 1,00] 0,0445	NA [NA; NA] NA	0,1562
Erythema multiforme	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1580	NA [NA; NA] NA	0,3195

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Medikamentenausschlag	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758
Pemphigoid	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4779
Makulöser Ausschlag	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Blase	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Papel	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Erythematöser Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ausschlag papulös	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ausschlag mit Juckreiz	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Blasiger Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Hauterosion	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Exfoliation der Haut	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Urtikaria	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,7113
Mundulzeration	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,7113
Stomatitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Konjunktivitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Ausschlag pustulös	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Genitaler Ausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ulzeration im Genitaltrakt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Dezember Datenschnitt									
UE von speziellem Interesse Hautausschlag (Gesamt)	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,60 [1,50; 3,70]	NA [NA; NA]	/
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	20/803 (2,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,50 [1,40; 3,50]	NA [NA; NA]	/
Ausschlag makulo-papulös	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,70 [0,20; 1,30]	NA [NA; NA]	/
Ausschlag	5/803 (0,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,60 [0,10; 1,10]	NA [NA; NA]	/
Ausschlag generalisiert	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,50 [0,00; 1,00]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erythema multiforme	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Medikamentenausschlag	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Pemphigoid	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Makulöser Ausschlag	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Blase	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Papel	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Erythematöser Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Ausschlag papulös	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Ausschlag mit Juckreiz	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Blasiger Hautausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Hauterosion	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Exfoliation der Haut	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Urtikaria	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Mundulzeration	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Stomatitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Konjunktivitis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Ausschlag pustulös	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Genitaler Ausschlag	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Ulzeration im Genitaltrakt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Safety-Population</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>Quelle: (2-4)</p>									

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

Tabelle 4-91: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien aus SPARTAN; Stürze – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
Jegliche UE									
SPARTAN	125/803 (15,6)	NA [NA; NA]	36/398 (9,0)	NA [NA; NA]	1,86 [1,26; 2,75] 0,0018	1,73 [1,22; 2,46] 0,0023	6,60 [2,80; 10,30] 0,0007	1,38 [0,95; 2,01] 0,0909	0,0894
Schwerwiegende UE									
SPARTAN	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	3,01 [0,36; 24,96] 0,5246	2,99 [0,36; 24,64] 0,3081	0,50 [-0,30; 1,30] 0,2046	2,40 [0,29; 20,10] 0,4196	0,4050
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)									
SPARTAN	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	2,36 [0,67; 8,26] 0,2570	2,33 [0,68; 8,06] 0,1805	1,00 [-0,20; 2,20] 0,1137	2,08 [0,60; 7,27] 0,2499	0,2395
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen									
SPARTAN	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,5168
Zweite Interimsanalyse									
Jegliche UE									
SPARTAN	168/803 (20,9)	55,95 [45,04; 55,95]	38/398 (9,5)	NA [NA; NA]	2,53 [1,74; 3,69] 0,0001	2,20 [1,58; 3,07] 0,0001	11,40 [7,40; 15,50] 0,0001	1,50 [1,04; 2,14] 0,0277	0,0265

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Schwerwiegende UE									
SPARTAN	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,53 [0,72; 42,48] 0,1066	5,48 [0,71; 42,13] 0,1020	1,10 [0,20; 2,10] 0,0194	2,80 [0,35; 22,65] 0,3341	0,3136
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)									
SPARTAN	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	3,57 [1,06; 12,02] 0,0379	3,50 [1,05; 11,64] 0,0413	1,90 [0,50; 3,30] 0,0083	2,23 [0,65; 7,70] 0,2025	0,1909
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen									
SPARTAN	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,5147
Dezember Datenschnitt									
Jegliche UE									
SPARTAN	176/803 (21,9)	51,713 [44,189; NA]	38/398 (9,5)	NA [NA; NA]	2,68 [1,84; 3,90]	2,306 [1,66; 3,21]	12,4 [8,4; 16,5]	1,50 [1,05; 2,15]	/
Schwerwiegende UE									
SPARTAN	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,53 [0,72; 42,48]	5,48 [0,71; 42,13]	1,1 [0,2; 2,1]	2,83 [0,35; 22,86]	/
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)									
SPARTAN	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	3,57 [1,06; 12,02]	3,50 [1,05; 11,64]	1,9 [0,5; 3,3]	2,25 [0,65; 7,75]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen									
SPARTAN	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,1 [-0,1; 0,4]	NA [NA; NA]	/
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Risk Ratio, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (2-4)									

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien aus SPARTAN; Frakturen – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
Jegliche UE									
SPARTAN	94/803 (11,7)	NA [NA; NA]	26/398 (6,5)	NA [NA; NA]	1,90 [1,20; 2,99] 0,0057	1,78 [1,18; 2,70] 0,0064	5,10 [1,90; 8,40] 0,0022	1,34 [0,86; 2,08] 0,1928	0,1911
Schwerwiegende UE									
SPARTAN	27/803 (3,4)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	4,63 [1,39; 15,45] 0,0065	4,47 [1,36; 14,68] 0,0136	2,60 [1,10; 4,10] 0,0007	3,36 [1,02; 11,17] 0,0473	0,0352
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)									
SPARTAN	22/803 (2,7)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	3,73 [1,10; 12,60] 0,0304	3,64 [1,09; 12,12] 0,0355	2,00 [0,60; 3,40] 0,0059	2,79 [0,83; 9,41] 0,0972	0,0835
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen									
SPARTAN	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4816

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Zweite Interimsanalyse									
Jegliche UE									
SPARTAN	138/803 (17,2)	55,95 [46,72; 55,95]	30/398 (7,5)	NA [NA; NA]	2,56 [1,69; 3,89] 0,0001	2,28 [1,56; 3,31] 0,0001	9,60 [6,00; 13,30] 0,0001	1,37 [0,91; 2,05] 0,1318	0,1301
Schwerwiegende UE									
SPARTAN	40/803 (5,0)	59,63 [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	5,22 [1,85; 14,75] 0,0003	4,97 [1,79; 13,80] 0,0021	4,00 [2,20; 5,80] 0,0001	2,76 [0,97; 7,85] 0,0573	0,0476
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)									
SPARTAN	35/803 (4,4)	59,63 [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	4,52 [1,59; 12,84] 0,0017	4,35 [1,55; 12,16] 0,0051	3,40 [1,60; 5,10] 0,0001	2,31 [0,80; 6,66] 0,1200	0,1099
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen									
SPARTAN	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4811
Dezember Datenschnitt									
Jegliche UE									
SPARTAN	144/803 (17,9)	52,96 [43,60; NA]	30/398 (7,5)	NA [NA; NA]	2,70 [1,78; 4,09]	2,38 [1,64; 3,45]	10,4 [6,7; 14,1]	1,362 [0,91; 2,04]	/
Schwerwiegende UE									
SPARTAN	43/803 (5,4)	NA [59,37; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	5,63 [2,00; 15,87]	5,34 [1,93; 14,79]	4,3 [2,5; 6,2]	2,79 [0,98; 7,93]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)									
SPARTAN	38/803 (4,7)	NA [59,37; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	4,92 [1,74; 13,93]	4,72 [1,69; 13,15]	3,7 [2,0; 5,5]	2,34 [0,82; 6,74]	/
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen									
SPARTAN	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,2 [-0,1; 0,6]	NA [NA; NA]	/
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (2-4)									

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

Tabelle 4-93: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Frakturen auf SOC und PT-Ebene (Jegliche UE) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
UE von speziellem Interesse Frakturen (Gesamt)	94/803 (11,7)	NA [NA; NA]	26/398 (6,5)	NA [NA; NA]	1,90 [1,20; 2,99] 0,0057	1,78 [1,18; 2,70] 0,0064	5,10 [1,90; 8,40] 0,0022	1,34 [0,86; 2,08] 0,1928	0,1911
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	92/803 (11,5)	NA [NA; NA]	24/398 (6,0)	NA [NA; NA]	2,01 [1,26; 3,21] 0,0031	1,89 [1,23; 2,91] 0,0039	5,40 [2,20; 8,60] 0,0010	1,42 [0,90; 2,23] 0,1321	0,1299
Rippenfraktur	29/803 (3,6)	NA [NA; NA]	14/398 (3,5)	NA [NA; NA]	1,02 [0,53; 1,95] 1,0000	1,02 [0,55; 1,90] 0,9545	0,10 [-2,20; 2,30] 0,9545	0,72 [0,38; 1,38] 0,3281	0,3263
Fraktur eines Lendenwirbels	9/803 (1,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10 [0,40; 1,80] 0,0026	NA [NA; NA] NA	0,0974
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	8/803 (1,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	3,89 [0,48; 31,27] 0,3106	3,87 [0,48; 31,14] 0,2038	0,70 [-0,10; 1,60] 0,0919	2,65 [0,33; 21,44] 0,3608	0,3423
Wirbelfraktur	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	2,94 [0,35; 24,79] 0,5587	2,92 [0,34; 24,69] 0,3263	0,50 [-0,30; 1,20] 0,2208	2,18 [0,26; 18,27] 0,4712	0,4601
Fraktur des Fußes	5/803 (0,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 [0,10; 1,20] 0,0245	NA [NA; NA] NA	0,1364

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Fraktur der Hüfte	5/803 (0,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 [0,10; 1,20] 0,0250	NA [NA; NA] NA	0,1565
Humerusfraktur	5/803 (0,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 [0,10; 1,20] 0,0250	NA [NA; NA] NA	0,1774
Fraktur eines Brustwirbels	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50 [0,00; 1,00] 0,0450	NA [NA; NA] NA	0,2198
Fraktur einer oberen Extremität	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	2,00 [0,22; 18,03] 0,9198	2,00 [0,22; 17,90] 0,5341	0,30 [-0,40; 0,90] 0,4779	1,53 [0,17; 13,78] 0,7048	0,7024
Oberschenkelfraktur	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,51 [0,15; 14,63] 1,0000	1,50 [0,15; 14,53] 0,7250	0,10 [-0,50; 0,80] 0,7041	1,19 [0,12; 12,01] 0,8814	0,8812
Kreuzbeinfraktur	3/803 (0,4)	NA [39,85; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0817	NA [NA; NA] NA	0,3859
Fraktur der Hand	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,80] 0,0937	NA [NA; NA] NA	0,3267
Schambeinfraktur	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,51 [0,16; 14,66] 1,0000	1,51 [0,16; 14,55] 0,7214	0,10 [-0,50; 0,80] 0,7003	1,33 [0,14; 12,81] 0,8053	0,8046
Acetabulumfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,3340

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Knöchelfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1545	NA [NA; NA] NA	0,3913
Kompressionsfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1572	NA [NA; NA] NA	0,4227
Rippenknorpelfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,00 [0,09; 10,99] 1,0000	1,00 [0,09; 10,89] 0,9985	0,00 [-0,60; 0,60] 0,9985	0,60 [0,05; 6,61] 0,6740	0,6706
Frakturen von Gesichtsknochen	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	0,33 [0,05; 1,97] 0,4126	0,33 [0,06; 1,97] 0,2235	-0,50 [-1,40; 0,40] 0,2801	0,22 [0,04; 1,38] 0,1066	0,0795
Fraktur einer unteren Extremität	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1553	NA [NA; NA] NA	0,3779
Handgelenksfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1560	NA [NA; NA] NA	0,6056
Avulsionsfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 7,98] 1,0000	0,50 [0,03; 7,89] 0,6252	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6567	0,40 [0,03; 6,40] 0,5168	0,5019
Fibulafaktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4807
Steißbeinfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4675

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Beckenfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,30] 0,3696	NA [NA; NA] NA	0,6547
Radiusfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4826
Fraktur des Brustbeins	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,49 [0,03; 7,83] 1,0000	0,49 [0,03; 8,00] 0,6186	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6496	0,24 [0,01; 3,77] 0,3070	0,2659
Belastungsfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5088
Traumatische Fraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,5521
Fraktur eines Halswirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1605
Oberschenkelhalsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 [-0,70; 0,20] 0,3187	NA [NA; NA] NA	0,0896
Tibiafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,0275
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Gesamte SOC	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	0,50 [0,07; 3,43] 0,8114	0,50 [0,07; 3,56] 0,4856	-0,30 [-1,00; 0,50] 0,5237	0,25 [0,02; 2,84] 0,2652	0,2301

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Osteoporosefraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	0,50 [0,07; 3,43] 0,8114	0,50 [0,07; 3,56] 0,4856	-0,30 [-1,00; 0,50] 0,5237	0,25 [0,02; 2,84] 0,2652	0,2301
Zweite Interimsanalyse									
UE von speziellem Interesse Frakturen (Gesamt)	138/803 (17,2)	55,95 [46,72; 55,95]	30/398 (7,5)	NA [NA; NA]	2,56 [1,69; 3,89] 0,0001	2,28 [1,56; 3,31] 0,0001	9,60 [6,00; 13,30] 0,0001	1,36 [0,91; 2,05] 0,1318	0,1301
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	136/803 (16,9)	55,95 [46,72; 55,95]	28/398 (7,0)	NA [NA; NA]	2,69 [1,76; 4,12] 0,0001	2,40 [1,63; 3,54] 0,0001	9,90 [6,30; 13,50] 0,0001	1,43 [0,94; 2,17] 0,0918	0,0899
Rippenfraktur	56/803 (7,0)	NA [NA; NA]	17/398 (4,3)	NA [NA; NA]	1,68 [0,96; 2,93] 0,0826	1,63 [0,96; 2,75] 0,0705	2,70 [0,00; 5,30] 0,0472	0,87 [0,50; 1,53] 0,6346	0,6344
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	14/803 (1,7)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,94 [0,91; 52,82] 0,0422	6,85 [0,90; 52,15] 0,0631	1,50 [0,40; 2,50] 0,0050	3,12 [0,40; 24,48] 0,2783	0,2535
Fraktur eines Lendenwirbels	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20 [0,50; 2,00] 0,0015	NA [NA; NA] NA	0,0820
Fraktur des Fußes	9/803 (1,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10 [0,40; 1,90] 0,0025	NA [NA; NA] NA	0,0928
Fraktur der Hüfte	9/803 (1,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10 [0,40; 1,80] 0,0026	NA [NA; NA] NA	0,1240

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Wirbelfraktur	8/803 (1,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	3,95 [0,49; 31,64] 0,3053	3,92 [0,48; 31,81] 0,2014	0,70 [-0,10; 1,60] 0,0891	2,31 [0,28; 19,06] 0,4367	0,4237
Humerusfraktur	7/803 (0,9)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90 [0,20; 1,50] 0,0079	NA [NA; NA] NA	0,1634
Oberschenkelfraktur	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	3,03 [0,36; 25,46] 0,5262	3,01 [0,36; 25,07] 0,3086	0,50 [-0,30; 1,30] 0,2033	1,51 [0,17; 13,69] 0,7144	0,7124
Fraktur eines Brustwirbels	5/803 (0,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 [0,10; 1,20] 0,0249	NA [NA; NA] NA	0,1840
Fraktur einer oberen Extremität	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	2,00 [0,22; 18,03] 0,9198	2,00 [0,22; 17,90] 0,5341	0,30 [-0,40; 0,90] 0,4779	1,49 [0,17; 13,47] 0,7215	0,7195
Kreuzbeinfraktur	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0817	NA [NA; NA] NA	0,3949
Fraktur der Hand	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,80] 0,0937	NA [NA; NA] NA	0,3288
Fraktur einer unteren Extremität	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0821	NA [NA; NA] NA	0,3690
Schambeinfraktur	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,51 [0,16; 14,66] 1,0000	1,51 [0,16; 14,55] 0,7214	0,10 [-0,50; 0,80] 0,7003	1,31 [0,14; 12,64] 0,8151	0,8145

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Handgelenksfraktur	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,51 [0,15; 14,63] 1,0000	1,50 [0,15; 14,53] 0,7250	0,10 [-0,50; 0,80] 0,7041	0,65 [0,06; 6,86] 0,7168	0,7151
Acetabulumfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,3332
Knöchelfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1545	NA [NA; NA] NA	0,3938
Kompressionsfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1572	NA [NA; NA] NA	0,4274
Rippenknorpelfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,00 [0,09; 10,99] 1,0000	1,00 [0,09; 10,89] 0,9985	0,00 [-0,60; 0,60] 0,9985	0,58 [0,05; 6,43] 0,6568	0,6529
Frakturen von Gesichtsknochen	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	0,33 [0,05; 1,97] 0,4126	0,33 [0,06; 1,97] 0,2235	-0,50 [-1,40; 0,40] 0,2801	0,22 [0,04; 1,35] 0,1017	0,0749
Fibulafraktur	2/803 (0,2)	55,95 [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,4818
Beckenfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1767	NA [NA; NA] NA	0,5346
Radiusfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1553	NA [NA; NA] NA	0,4821

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Tibiafraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,00 [0,09; 10,99] 1,0000	1,00 [0,09; 10,89] 0,9985	0,00 [-0,60; 0,60] 0,9985	0,49 [0,04; 5,58] 0,5660	0,5582
Fraktur des Schlüsselbeins	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3157	NA [NA; NA] NA	NA
Steißbeinfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4735
Fraktur des Brustbeins	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,49 [0,03; 7,83] 1,0000	0,49 [0,03; 8,00] 0,6186	-0,10 [-0,70; 0,40] 0,6496	0,21 [0,01; 3,40] 0,2731	0,2267
Belastungsfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5102
Avulsionsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1241
Fraktur eines Halswirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1605
Oberschenkelhalsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 [-0,70; 0,20] 0,3187	NA [NA; NA] NA	0,0736
Patellafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Gesamte SOC	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	0,50 [0,07; 3,43] 0,8114	0,50 [0,07; 3,56] 0,4856	-0,30 [-1,00; 0,50] 0,5237	0,29 [0,03; 2,71] 0,2784	0,2541
Osteoporosefraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	0,50 [0,07; 3,43] 0,8114	0,50 [0,07; 3,56] 0,4856	-0,30 [-1,00; 0,50] 0,5237	0,29 [0,03; 2,71] 0,2784	0,2541
Dezember Datenschnitt									
UE von speziellem Interesse Frakturen (Gesamt)	144/803 (17,9)	52,96 [43,60; NA]	30/398 (7,5)	NA [NA; NA]	2,70 [1,78; 4,09]	2,38 [1,64; 3,45]	10,40 [6,70; 14,10]	1,36 [0,91; 2,04]	/
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	142/803 (17,7)	52,96 [43,60; NA]	28/398 (7,0)	NA [NA; NA]	2,83 [1,85; 4,33]	2,51 [1,70; 3,69]	10,60 [7,00; 14,30]	1,43 [0,94; 2,16]	/
Rippenfraktur	60/803 (7,5)	NA [60,06; NA]	17/398 (4,3)	NA [NA; NA]	1,81 [1,04; 3,14]	1,74 [1,03; 2,94]	3,20 [0,50; 5,90]	0,88 [0,50; 1,54]	/
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	7,45 [0,98; 56,54]	7,35 [0,97; 55,63]	1,60 [0,50; 2,70]	3,17 [0,41; 24,82]	/
Fraktur eines Lendenwirbels	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,40 [0,60; 2,20]	NA [NA; NA]	/
Fraktur der Hüfte	10/803 (1,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,20 [0,50; 2,00]	NA [NA; NA]	/
Fraktur des Fußes	9/803 (1,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,10 [0,40; 1,90]	NA [NA; NA]	/
Wirbelfraktur	9/803 (1,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	4,45 [0,56; 35,21]	4,42 [0,55; 35,37]	0,90 [0,00; 1,70]	2,32 [0,28; 19,14]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Oberschenkelfraktur	7/803 (0,9)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	3,54 [0,43; 29,04]	3,51 [0,43; 28,63]	0,60 [-0,20; 1,40]	1,53 [0,17; 13,82]	/
Humerusfraktur	7/803 (0,9)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,90 [0,20; 1,50]	NA [NA; NA]	/
Fraktur der Hand	6/803 (0,7)	NA [60,06; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,70 [0,10; 1,30]	NA [NA; NA]	/
Fraktur eines Brustwirbels	6/803 (0,7)	NA [58,88; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,70 [0,20; 1,30]	NA [NA; NA]	/
Fraktur einer oberen Extremität	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	2,00 [0,22; 18,03]	2,00 [0,22; 17,90]	0,30 [-0,40; 0,90]	1,50 [0,17; 13,54]	/
Kreuzbeinfraktur	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,40 [0,00; 0,80]	NA [NA; NA]	/
Fraktur einer unteren Extremität	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,40 [0,00; 0,80]	NA [NA; NA]	/
Schambeinfraktur	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,51 [0,16; 14,66]	1,51 [0,16; 14,55]	0,10 [-0,50; 0,80]	1,31 [0,14; 12,64]	/
Tibiafraktur	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,49 [0,16; 14,39]	1,49 [0,16; 14,22]	0,10 [-0,50; 0,80]	0,49 [0,04; 5,61]	/
Handgelenksfraktur	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,51 [0,15; 14,63]	1,50 [0,15; 14,53]	0,10 [-0,50; 0,80]	0,65 [0,06; 6,91]	/
Acetabulumfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Knöchelfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Kompressionsfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Rippenknorpelfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,00 [0,09; 10,99]	1,00 [0,09; 10,89]	0,00 [-0,60; 0,60]	0,58 [0,05; 6,49]	/
Frakturen von Gesichtsknochen	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	0,33 [0,05; 1,97]	0,33 [0,06; 1,97]	-0,50 [-1,40; 0,40]	0,22 [0,04; 1,36]	/
Fibulafraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Beckenfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Radiusfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Fraktur des Schlüsselbeins	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Steißbeinfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Schädelbruch	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Fraktur des Brustbeins	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	0,49 [0,03; 7,83]	0,49 [0,03; 8,00]	-0,10 [-0,70; 0,40]	0,21 [0,01; 3,40]	/
Belastungsfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Avulsionsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,30 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]	/
Fraktur eines Halswirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,30 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]	/
Oberschenkelhalsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,20 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Patellafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Periprothetische Fraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen									
Gesamte SOC	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	0,74 [0,13; 4,43]	0,74 [0,12; 4,50]	-0,10 [-0,90; 0,70]	0,29 [0,03; 2,71]	/
Osteoporosefraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	0,50 [0,07; 3,43]	0,50 [0,07; 3,56]	-0,30 [-1,00; 0,50]	0,29 [0,03; 2,71]	/
Frakturschmerz	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Safety-Population</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>Quelle: (2-4)</p>									

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

Tabelle 4-94: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Frakturen auf SOC und PT-Ebene (Schwerwiegende UE) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
UE von speziellem Interesse Frakturen (Gesamt)	27/803 (3,4)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	4,63 [1,39; 15,45] 0,0065	4,47 [1,36; 14,68] 0,0136	2,60 [1,10; 4,10] 0,0007	3,37 [1,01; 11,17] 0,0473	0,0352
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	27/803 (3,4)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	4,63 [1,39; 15,45] 0,0065	4,47 [1,36; 14,68] 0,0136	2,60 [1,10; 4,10] 0,0007	3,37 [1,01; 11,17] 0,0473	0,0352
Oberschenkelfraktur	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,51 [0,15; 14,63] 1,0000	1,50 [0,15; 14,53] 0,7250	0,10 [-0,50; 0,80] 0,7041	1,19 [0,12; 12,01] 0,8814	0,8812
Fraktur eines Lendenwirbels	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0831	NA [NA; NA] NA	0,2663
Wirbelfraktur	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [-0,10; 0,80] 0,0915	NA [NA; NA] NA	0,3191
Acetabulumfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,3340
Fraktur des Fußes	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,3634

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Fraktur der Hüfte	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1553	NA [NA; NA] NA	0,3479
Humerusfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1553	NA [NA; NA] NA	0,3985
Schambeinfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1553	NA [NA; NA] NA	0,4007
Rippenfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,4369
Knöchelfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,6056
Kompressionsfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3157	NA [NA; NA] NA	0,5164
Frakturen von Gesichtsknochen	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5173
Fraktur einer unteren Extremität	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,5448
Radiusfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4826

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Fraktur eines Brustwirbels	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,8185
Fraktur einer oberen Extremität	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,5998
Avulsionsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1241
Fraktur eines Halswirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Rippenknorpelfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Oberschenkelhalsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 [-0,70; 0,20] 0,3187	NA [NA; NA] NA	0,0896
Fibulafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Steißbeinfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Kreuzbeinfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Fraktur der Hand	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Beckenfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Wirbelsäulen-kompressionsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur des Brustbeins	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Belastungsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Tibiafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Traumatische Fraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Handgelenksfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Osteoporosefraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Zweite Interimsanalyse									
UE von speziellem Interesse Frakturen (Gesamt)	40/803 (5,0)	59,63 [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	5,22 [1,85; 14,75] 0,0003	4,97 [1,79; 13,80] 0,0021	4,00 [2,20; 5,80] 0,0001	2,76 [0,97; 7,85] 0,0573	0,0476
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	40/803 (5,0)	59,63 [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	5,22 [1,85; 14,75] 0,0003	4,97 [1,79; 13,80] 0,0021	4,00 [2,20; 5,80] 0,0001	2,76 [0,97; 7,85] 0,0573	0,0476
Oberschenkelfraktur	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	3,03 [0,36; 25,46] 0,5262	3,01 [0,36; 25,07] 0,3086	0,50 [-0,30; 1,30] 0,2033	1,51 [0,17; 13,69] 0,7144	0,7124
Fraktur der Hüfte	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 [0,20; 1,30] 0,0138	NA [NA; NA] NA	0,2661
Rippenfraktur	6/803 (0,7)	59,63 [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	3,00 [0,36; 25,00] 0,5280	2,98 [0,36; 24,58] 0,3096	0,50 [-0,30; 1,30] 0,2060	1,01 [0,11; 9,17] 0,9945	0,9944
Fraktur eines Lendenwirbels	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,00; 0,80] 0,0831	NA [NA; NA] NA	0,2685

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Wirbelfraktur	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [-0,10; 0,80] 0,0915	NA [NA; NA] NA	0,3227
Acetabulumfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,3332
Fraktur des Fußes	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,3651
Humerusfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1553	NA [NA; NA] NA	0,3999
Fraktur einer unteren Extremität	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1553	NA [NA; NA] NA	0,5294
Schambeinfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1553	NA [NA; NA] NA	0,4159
Knöchelfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,6026
Kompressionsfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3157	NA [NA; NA] NA	0,5164
Frakturen von Gesichtsknochen	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5179

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Radiusfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3157	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur eines Brustwirbels	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,8041
Fraktur einer oberen Extremität	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,6188
Avulsionsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1241
Fraktur eines Halswirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur des Schlüsselbeins	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Rippenknorpelfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Oberschenkelhalsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 [-0,70; 0,20] 0,3187	NA [NA; NA] NA	0,0736

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Fibulafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Steißbeinfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Kreuzbeinfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur der Hand	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Patellafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Beckenfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur des Brustbeins	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Belastungsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Tibiafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Handgelenksfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Osteoporosefraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Dezember Datenschnitt									
UE von speziellem Interesse Frakturen (Gesamt)	43/803 (5,4)	NA [59,37; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	5,63 [2,00; 15,87]	5,34 [1,93; 14,79]	4,30 [2,50; 6,20]	2,79 [0,98; 7,93]	/
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	43/803 (5,4)	NA [59,37; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	5,63 [2,00; 15,87]	5,34 [1,93; 14,79]	4,30 [2,50; 6,20]	2,79 [0,98; 7,93]	/
Oberschenkelfraktur	7/803 (0,9)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	3,54 [0,43; 29,04]	3,51 [0,43; 28,63]	0,60 [-0,20; 1,40]	1,53 [0,17; 13,82]	/
Fraktur der Hüfte	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,70 [0,20; 1,30]	NA [NA; NA]	/
Rippenfraktur	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	3,00 [0,36; 25,00]	2,98 [0,36; 24,58]	0,50 [-0,30; 1,30]	1,04 [0,12; 9,42]	/
Fraktur eines Lendenwirbels	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,50 [0,00; 1,00]	NA [NA; NA]	/
Wirbelfraktur	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,40 [-0,10; 0,80]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Acetabulumfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Fraktur des Fußes	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Humerusfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Fraktur einer unteren Extremität	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Schambeinfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Knöchelfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Kompressionsfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Frakturen von Gesichtsknochen	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Radiusfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Schädelbruch	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Fraktur eines Brustwirbels	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Fraktur einer oberen Extremität	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Avulsionsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,30 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]	/
Fraktur eines Halswirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Fraktur des Schlüsselbeins	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Rippenknorpelfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Oberschenkelhalsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,20 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]	/
Fibulafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Steißbeinfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Kreuzbeinfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Fraktur der Hand	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Patellafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Beckenfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Periprothetische Fraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Fraktur des Brustbeins	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Belastungsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Tibiafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Handgelenksfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Frakturschmerz	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Osteoporosefraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (2-4)									

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Frakturen auf SOC und PT-Ebene (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
UE von speziellem Interesse Frakturen (Gesamt)	22/803 (2,7)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	3,73 [1,10; 12,60] 0,0304	3,64 [1,09; 12,12] 0,0355	2,00 [0,60; 3,40] 0,0059	2,79 [0,83; 9,40] 0,0972	0,0835
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	22/803 (2,7)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	3,73 [1,10; 12,60] 0,0304	3,64 [1,09; 12,12] 0,0355	2,00 [0,60; 3,40] 0,0059	2,79 [0,83; 9,40] 0,0972	0,0835
Oberschenkelfraktur	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,51 [0,15; 14,63] 1,0000	1,50 [0,15; 14,53] 0,7250	0,10 [-0,50; 0,80] 0,7041	1,19 [0,12; 12,01] 0,8814	0,8812
Wirbelfraktur	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [-0,10; 0,80] 0,0915	NA [NA; NA] NA	0,3191
Acetabulumfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,3340
Knöchelfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1545	NA [NA; NA] NA	0,3913
Fraktur des Fußes	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,3634

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Fraktur der Hüfte	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1553	NA [NA; NA] NA	0,3479
Rippenfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1553	NA [NA; NA] NA	0,3118
Kompressionsfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3157	NA [NA; NA] NA	0,5164
Steißbeinfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4675
Fraktur eines Lendenwirbels	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5718
Schambeinfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5125
Radiusfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4826
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,6581
Fraktur eines Brustwirbels	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,8185

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Fraktur einer oberen Extremität	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,5998
Avulsionsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1241
Fraktur eines Halswirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Rippenknorpelfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Frakturen von Gesichtsknochen	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Oberschenkelhalsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 [-0,70; 0,20] 0,3187	NA [NA; NA] NA	0,0896
Fibulafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Kreuzbeinfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur der Hand	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Humerusfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur einer unteren Extremität	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Beckenfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur des Brustbeins	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Belastungsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Tibiafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Traumatische Fraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Handgelenksfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Osteoporosefraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Zweite Interimsanalyse									
UE von speziellem Interesse Frakturen (Gesamt)	35/803 (4,4)	59,63 [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	4,52 [1,59; 12,84] 0,0017	4,35 [1,55; 12,16] 0,0051	3,40 [1,60; 5,10] 0,0001	2,31 [0,80; 6,66] 0,1200	0,1099
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	35/803 (4,4)	59,63 [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	4,52 [1,59; 12,84] 0,0017	4,35 [1,55; 12,16] 0,0051	3,40 [1,60; 5,10] 0,0001	2,31 [0,80; 6,66] 0,1200	0,1099
Oberschenkelfraktur	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	3,03 [0,36; 25,46] 0,5262	3,01 [0,36; 25,07] 0,3086	0,50 [-0,30; 1,30] 0,2033	1,51 [0,17; 13,69] 0,7144	0,7124
Fraktur der Hüfte	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 [0,20; 1,30] 0,0138	NA [NA; NA] NA	0,2661
Rippenfraktur	6/803 (0,7)	59,63 [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	3,01 [0,36; 24,96] 0,5246	2,99 [0,36; 24,64] 0,3081	0,50 [-0,30; 1,30] 0,2046	1,30 [0,14; 11,89] 0,8137	0,8131
Wirbelfraktur	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40 [-0,10; 0,80] 0,0915	NA [NA; NA] NA	0,3227

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Acetabulumfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,3332
Knöchelfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 [-0,10; 0,60] 0,1545	NA [NA; NA] NA	0,3938
Fraktur des Fußes	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,3651
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1564	NA [NA; NA] NA	0,6894
Kompressionsfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3157	NA [NA; NA] NA	0,5164
Steißbeinfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4735
Fraktur einer unteren Extremität	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur eines Lendenwirbels	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5770
Schambeinfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5117

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Radiusfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Fraktur eines Brustwirbels	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3192	NA [NA; NA] NA	0,8041
Fraktur einer oberen Extremität	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3130	NA [NA; NA] NA	0,6188
Avulsionsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 [-0,70; 0,20] 0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1241
Fraktur eines Halswirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur des Schlüsselbeins	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Rippenknorpelfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Frakturen von Gesichtsknochen	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Oberschenkelhalsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20 [-0,70; 0,20] 0,3187	NA [NA; NA] NA	0,0736

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Fibulafrakturen	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Kreuzbeinfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur der Hand	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Humerusfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Patellafrakturen	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Beckenfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur des Brustbeins	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Belastungsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Tibiafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Handgelenksfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Osteoporosefraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Dezember Datenschnitt									
UE von speziellem Interesse Frakturen (Gesamt)	38/803 (4,7)	NA [59,37; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	4,92 [1,74; 13,93]	4,72 [1,69; 13,15]	3,70 [2,00; 5,50]	2,34 [0,81; 6,74]	/
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	38/803 (4,7)	NA [59,37; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	4,92 [1,74; 13,93]	4,72 [1,69; 13,15]	3,70 [2,00; 5,50]	2,34 [0,81; 6,74]	/
Oberschenkelfraktur	7/803 (0,9)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	3,54 [0,43; 29,04]	3,51 [0,43; 28,63]	0,60 [-0,20; 1,40]	1,53 [0,17; 13,82]	/
Fraktur der Hüfte	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,70 [0,20; 1,30]	NA [NA; NA]	/
Rippenfraktur	6/803 (0,7)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	3,01 [0,36; 24,96]	2,99 [0,36; 24,64]	0,50 [-0,30; 1,30]	1,33 [0,15; 12,10]	/
Wirbelfraktur	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,40 [-0,10; 0,80]	NA [NA; NA]	/
Acetabulumfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Knöchelfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Fraktur des Fußes	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Fraktur eines Lendenwirbels	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Kompressionsfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Steißbeinfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Fraktur einer unteren Extremität	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Schambeinfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Radiusfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Schädelbruch	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Fraktur eines Brustwirbels	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Tibiafraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Fraktur einer oberen Extremität	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Avulsionsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,30 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]	/
Fraktur eines Halswirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Fraktur des Schlüsselbeins	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Rippenknorpelfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Frakturen von Gesichtsknochen	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Oberschenkelhalsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,20 [-0,70; 0,20]	NA [NA; NA]	/
Fibulafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Kreuzbeinfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Fraktur der Hand	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Humerusfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Patellafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Beckenfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Periprothetische Fraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Fraktur des Brustbeins	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Belastungsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Handgelenksfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Frakturschmerz	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Osteoporosefraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (2-4)									

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

Tabelle 4-96: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Frakturen auf SOC und PT-Ebene (UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
UE von speziellem Interesse Frakturen (Gesamt)	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4816
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4816
Rippenfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4816
Acetabulumfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Knöchelfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Avulsionsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur eines Halswirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Kompressionsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Rippenknorpelfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Frakturen von Gesichtsknochen	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Oberschenkelhalsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Oberschenkelfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fibulafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur des Fußes	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Steißbeinfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Kreuzbeinfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Fraktur der Hand	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur der Hüfte	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Humerusfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur einer unteren Extremität	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur eines Lendenwirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Beckenfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Schambeinfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Radiusfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Wirbelfrakturen	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur des Brustbeins	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Belastungsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur eines Brustwirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Tibiafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Traumatische Fraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur einer oberen Extremität	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Handgelenksfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Osteoporosefraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Zweite Interimsanalyse									
UE von speziellem Interesse Frakturen (Gesamt)	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4811
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4811
Rippenfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4811
Acetabulumfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Knöchelfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Avulsionsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Fraktur eines Halswirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur des Schlüsselbeins	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Kompressionsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Rippenknorpelfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Frakturen von Gesichtsknochen	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Oberschenkelhalsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Oberschenkelfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fibulafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur des Fußes	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Steißbeinfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Kreuzbeinfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur der Hand	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur der Hüfte	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Humerusfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur einer unteren Extremität	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur eines Lendenwirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Patellafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Beckenfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Schambeinfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Radiusfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Wirbelfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur des Brustbeins	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Belastungsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur eines Brustwirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Tibiafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Fraktur einer oberen Extremität	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Handgelenksfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Osteoporosefraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Dezember Datenschnitt									
UE von speziellem Interesse Frakturen (Gesamt)	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,20 [-0,10; 0,60]	NA [NA; NA]	/
Rippenfraktur	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Schädelbruch	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Acetabulumfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Knöchelfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Avulsionsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Fraktur eines Halswirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Fraktur des Schlüsselbeins	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Kompressionsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Rippenknorpelfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Frakturen von Gesichtsknochen	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Oberschenkelhalsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Oberschenkelfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Fibulafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Fraktur des Fußes	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Steißbeinfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Kreuzbeinfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Fraktur der Hand	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Fraktur der Hüfte	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Humerusfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Fraktur einer unteren Extremität	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Fraktur eines Lendenwirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Patellafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Beckenfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Periprothetische Fraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Schambeinfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Radiusfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Wirbelfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Fraktur des Brustbeins	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Belastungsfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Fraktur eines Brustwirbels	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Tibiafraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Fraktur einer oberen Extremität	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Handgelenksfraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Frakturschmerz	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Osteoporosefraktur	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (2-4)									

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

Tabelle 4-97: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien aus SPARTAN; Krampfanfälle – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
Jegliche UE									
SPARTAN	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,4169
Schwerwiegende UE									
SPARTAN	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,4169
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)									
SPARTAN	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen									
SPARTAN	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,4169

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Zweite Interimsanalyse									
Jegliche UE									
SPARTAN	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,4149
Schwerwiegende UE									
SPARTAN	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,4149
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)									
SPARTAN	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen									
SPARTAN	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [-0,10; 0,60] 0,1573	NA [NA; NA] NA	0,4149

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Dezember Datenschnitt									
Jegliche UE									
SPARTAN	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,5 [0,0; 1,0]	NA [NA; NA]	/
Schwerwiegende UE									
SPARTAN	2/803 (0,2)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,2 [-0,1; 0,6]	NA [NA; NA]	/
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)									
SPARTAN	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen									
SPARTAN	3/803 (0,4)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,4 [-0,0; 0,8]	NA [NA; NA]	/
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (2-4)									

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

Tabelle 4-98: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien aus SPARTAN; Hypothyreose – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
Jegliche UE									
SPARTAN	65/803 (8,1)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	4,28 [2,03; 9,04] 0,0001	4,03 [1,95; 8,31] 0,0002	6,10 [3,70; 8,40] 0,0001	3,62 [1,73; 7,55] 0,0006	0,0003
Schwerwiegende UE									
SPARTAN	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5733
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)									
SPARTAN	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen									
SPARTAN	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4811

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Zweite Interimsanalyse									
Jegliche UE									
SPARTAN	79/803 (9,8)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	5,28 [2,52; 11,05] 0,0001	4,90 [2,39; 10,04] 0,0001	7,80 [5,40; 10,30] 0,0001	4,09 [1,97; 8,49] 0,0002	0,0001
Schwerwiegende UE									
SPARTAN	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5760
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)									
SPARTAN	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen									
SPARTAN	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Dezember Datenschnitt									
Jegliche UE									
SPARTAN	79/803 (9,8)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	5,28 [2,52; 11,05]	4,90 [2,39; 10,04]	7,8 [5,4; 10,3]	4,10 [1,98; 8,51]	/
Schwerwiegende UE									
SPARTAN	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,1 [-0,1; 0,4]	NA [NA; NA]	/
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)									
SPARTAN	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen									
SPARTAN	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,1 [-0,1; 0,4]	NA [NA; NA]	/
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: (2-4)									

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

Tabelle 4-99: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Hypothyreose auf SOC und PT-Ebene (Jegliche UE) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
UE von speziellem Interesse Hypothyreose (Gesamt)	65/803 (8,1)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	4,28 [2,03; 9,04] 0,0001	4,03 [1,95; 8,31] 0,0002	6,10 [3,70; 8,40] 0,0001	3,62 [1,73; 7,55] 0,0006	0,0003
Endokrine Erkrankungen									
Gesamte SOC	49/803 (6,1)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	5,21 [2,05; 13,24] 0,0001	4,87 [1,96; 12,09] 0,0006	4,90 [2,90; 6,80] 0,0001	4,09 [1,63; 10,30] 0,0028	0,0012
Hypothyreose	49/803 (6,1)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	5,21 [2,05; 13,24] 0,0001	4,87 [1,96; 12,09] 0,0006	4,90 [2,90; 6,80] 0,0001	4,09 [1,63; 10,30] 0,0028	0,0012
Immunthyreoiditis	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4816
Untersuchungen									
Gesamte SOC	22/803 (2,7)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	3,65 [1,07; 12,38] 0,0312	3,61 [1,08; 12,05] 0,0365	2,00 [0,60; 3,40] 0,0064	3,41 [1,02; 11,41] 0,0469	0,0345
Thyreotropin im Blut erhöht	20/803 (2,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	4,98 [1,16; 21,32] 0,0196	4,92 [1,15; 20,96] 0,0313	2,00 [0,70; 3,30] 0,0026	4,56 [1,06; 19,57] 0,0410	0,0248
Thyroxin erniedrigt	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,99 [0,21; 18,76] 0,9277	1,99 [0,22; 17,86] 0,5395	0,20 [-0,40; 0,90] 0,4838	2,03 [0,23; 18,27] 0,5265	0,5179

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Thyroxin frei erniedrigt	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5181
Trijodthyronin erniedrigt	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3157	NA [NA; NA] NA	0,4897
Zweite Interimsanalyse									
UE von speziellem Interesse Hypothyreose (Gesamt)	79/803 (9,8)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	5,28 [2,52; 11,05] 0,0001	4,90 [2,39; 10,04] 0,0001	7,80 [5,40; 10,30] 0,0001	4,09 [1,97; 8,49] 0,0002	0,0001
Endokrine Erkrankungen									
Gesamte SOC	58/803 (7,2)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	6,24 [2,47; 15,73] 0,0001	5,77 [2,34; 14,22] 0,0001	6,00 [3,90; 8,10] 0,0001	4,42 [1,77; 11,07] 0,0015	0,0005
Hypothyreose	58/803 (7,2)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	6,24 [2,47; 15,73] 0,0001	5,77 [2,34; 14,22] 0,0001	6,00 [3,90; 8,10] 0,0001	4,42 [1,77; 11,07] 0,0015	0,0005
Immunthyreoiditis	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4826
Untersuchungen									
Gesamte SOC	28/803 (3,5)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	4,67 [1,40; 15,65] 0,0049	4,61 [1,41; 15,11] 0,0117	2,70 [1,20; 4,30] 0,0005	4,20 [1,27; 13,85] 0,0186	0,0105
Thyreotropin im Blut erhöht	26/803 (3,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	6,54 [1,55; 27,60] 0,0026	6,41 [1,53; 26,84] 0,0111	2,70 [1,30; 4,10] 0,0002	5,74 [1,36; 24,25] 0,0175	0,0072

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Thyroxin erniedrigt	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,99 [0,21; 18,76] 0,9277	1,99 [0,22; 17,86] 0,5395	0,20 [-0,40; 0,90] 0,4838	2,04 [0,23; 18,37] 0,5231	0,5144
Thyroxin frei erniedrigt	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5201
Trijodthyronin erniedrigt	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3157	NA [NA; NA] NA	0,4847
Dezember Datenschnitt									
UE von speziellem Interesse Hypothyreose (Gesamt)	79/803 (9,8)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	5,28 [2,52; 11,05]	4,90 [2,39; 10,04]	7,80 [5,40; 10,30]	4,10 [1,98; 8,51]	/
Endokrine Erkrankungen									
Gesamte SOC	59/803 (7,3)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	6,36 [2,52; 16,03]	5,87 [2,38; 14,46]	6,10 [4,00; 8,20]	4,43 [1,77; 11,09]	/
Hypothyreose	59/803 (7,3)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	6,36 [2,52; 16,03]	5,87 [2,38; 14,46]	6,10 [4,00; 8,20]	4,43 [1,77; 11,09]	/
Immunthyreoiditis	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Untersuchungen									
Gesamte SOC	28/803 (3,5)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	4,67 [1,40; 15,65]	4,61 [1,41; 15,11]	2,70 [1,20; 4,30]	4,20 [1,27; 13,86]	/
Thyreotropin im Blut erhöht	26/803 (3,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	6,54 [1,55; 27,60]	6,41 [1,53; 26,84]	2,70 [1,30; 4,10]	5,74 [1,36; 24,27]	/
Thyroxin erniedrigt	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	1,99 [0,21; 18,76]	1,99 [0,22; 17,86]	0,20 [-0,40; 0,90]	2,05 [0,23; 18,38]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Thyroxin frei erniedrigt	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Trijodthyronin erniedrigt	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/

ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse

a: Safety-Population
 b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
 c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)
 d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)
 e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: (2-4)

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

Tabelle 4-100: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Hypothyreose auf SOC und PT-Ebene (Schwerwiegende UE) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
UE von speziellem Interesse Hypothyreose (Gesamt)	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5733
Endokrine Erkrankungen									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5733
Hypothyreose	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5733
Immunthyreoiditis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Untersuchungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Thyreotropin im Blut erhöht	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Thyroxin erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Thyroxin frei erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Trijodthyronin erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Zweite Interimsanalyse									
UE von speziellem Interesse Hypothyreose (Gesamt)	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5760
Endokrine Erkrankungen									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5760
Hypothyreose	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5760
Immunthyreoiditis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Untersuchungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Thyreotropin im Blut erhöht	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Thyroxin erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Thyroxin frei erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Trijodthyronin erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Dezember Datenschnitt									
UE von speziellem Interesse Hypothyreose (Gesamt)	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Endokrine Erkrankungen									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Hypothyreose	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Immunthyreoiditis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Untersuchungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Thyreotropin im Blut erhöht	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Thyroxin erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Thyroxin frei erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Trijodthyronin erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/

ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse

a: Safety-Population
 b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
 c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)
 d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)
 e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: (2-4)

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

Tabelle 4-101: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Hypothyreose auf SOC und PT-Ebene (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
UE von speziellem Interesse Hypothyreose (Gesamt)	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	/
Endokrine Erkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	/
Immunthyreoiditis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	/
Hypothyreose	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	/
Untersuchungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	/
Thyreotropin im Blut erhöht	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	/
Thyroxin erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Thyroxin frei erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	/
Trijodthyronin erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	/
Zweite Interimsanalyse									
UE von speziellem Interesse Hypothyreose (Gesamt)	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	/
Endokrine Erkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	/
Immunthyreoiditis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	/
Hypothyreose	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	/
Untersuchungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	/
Thyreotropin im Blut erhöht	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Thyroxin erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	/
Thyroxin frei erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	/
Trijodthyronin erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	/
Dezember Datenschnitt									
UE von speziellem Interesse Hypothyreose (Gesamt)	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Endokrine Erkrankungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Immunthyreoiditis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Hypothyreose	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Untersuchungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Thyreotropin im Blut erhöht	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Thyroxin erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Thyroxin frei erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Trijodthyronin erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/

ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse

a: Safety-Population
 b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
 c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)
 d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)
 e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: (2-4)

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

Tabelle 4-102: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse Hypothyreose auf SOC und PT-Ebene (UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen) aus SPARTAN – primäre Analyse, zweite Interimsanalyse und Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Primäre Analyse									
UE von speziellem Interesse Hypothyreose (Gesamt)	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4811
Endokrine Erkrankungen									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4811
Hypothyreose	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4811
Immunthyreoiditis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Untersuchungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Thyreotropin im Blut erhöht	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Thyroxin erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Thyroxin frei erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Trijodthyronin erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Zweite Interimsanalyse									
UE von speziellem Interesse Hypothyreose (Gesamt)	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Endokrine Erkrankungen									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Hypothyreose	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [-0,10; 0,40] 0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4821
Immunthyreoiditis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Untersuchungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Thyreotropin im Blut erhöht	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Thyroxin erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Thyroxin frei erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Trijodthyronin erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Dezember Datenschnitt									
UE von speziellem Interesse Hypothyreose (Gesamt)	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Endokrine Erkrankungen									
Gesamte SOC	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Hypothyreose	1/803 (0,1)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,10 [-0,10; 0,40]	NA [NA; NA]	/
Immunthyreoiditis	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Untersuchungen									
Gesamte SOC	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Thyreotropin im Blut erhöht	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Thyroxin erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD (%) [95 %-KI] p-Wert ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Thyroxin frei erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/
Trijodthyronin erniedrigt	0/803 (0,0)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	/

ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAE=Serious Adverse Events, UE=Unerwünschte Ereignisse

a: Safety-Population
 b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
 c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)
 d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)
 e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: (2-4)

UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Jegliche UE – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Jegliche UE* im Behandlungsarm 191 Ereignisse (23,8 %) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (5,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,31 [2,77; 6,70] p<0,0001). Abbildung 4-263 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwerwiegende UE – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,2 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-264 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 42 Ereignisse (5,2 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=19,89 [2,74; 144,56] p=0,0031). Abbildung 4-265 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hautauschlag: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hautauschlag: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (2,4 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-266 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Jegliche UE – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Jegliche UE* im Behandlungsarm 207 Ereignisse (25,8 %) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (5,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,23 [2,74; 6,51] p<0,0001). Abbildung 4-267 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwerwiegende UE – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,2 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-268 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 42 Ereignisse (5,2 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=19,82 [2,73; 144,12] p=0,0032). Abbildung 4-269 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hautauschlag: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hautauschlag: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (2,6 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-270 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Jegliche UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Jegliche UE* im Behandlungsarm 208 Ereignisse (25,9 %) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (5,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,26 [2,77; 6,56]). Abbildung 4-271 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwerwiegende UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,2 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-272 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 42 Ereignisse (5,2 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=19,83 [2,73; 144,20]). Abbildung 4-273 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hautauschlag: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hautauschlag: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (2,6 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-274 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

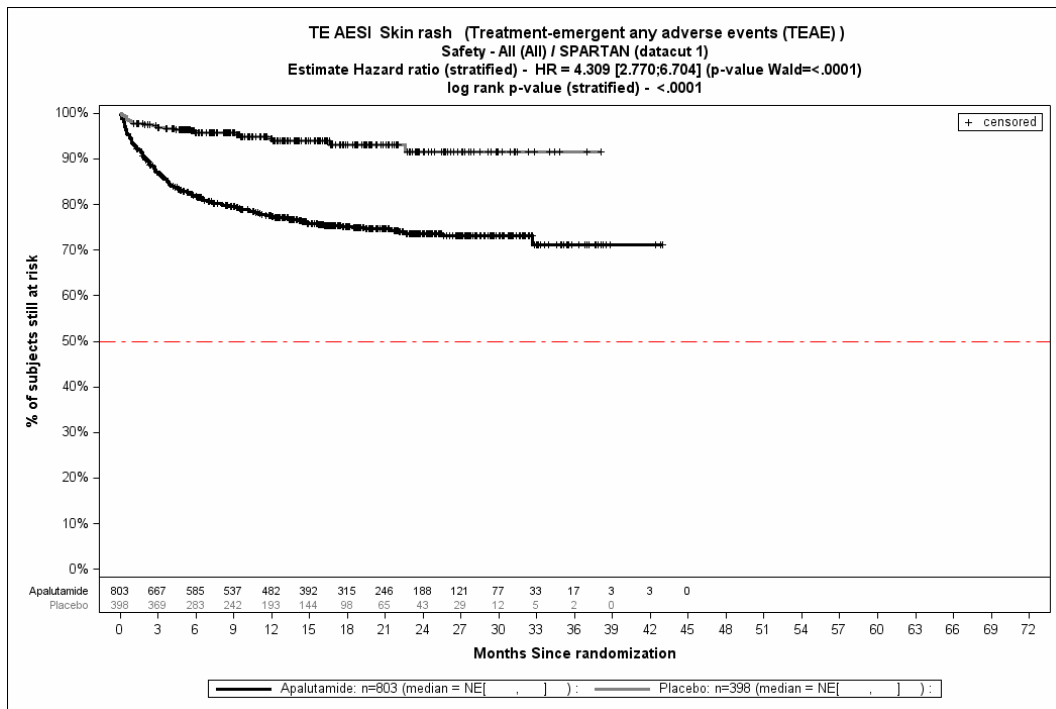


Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Jegliche UE aus SPARTAN – primäre Analyse

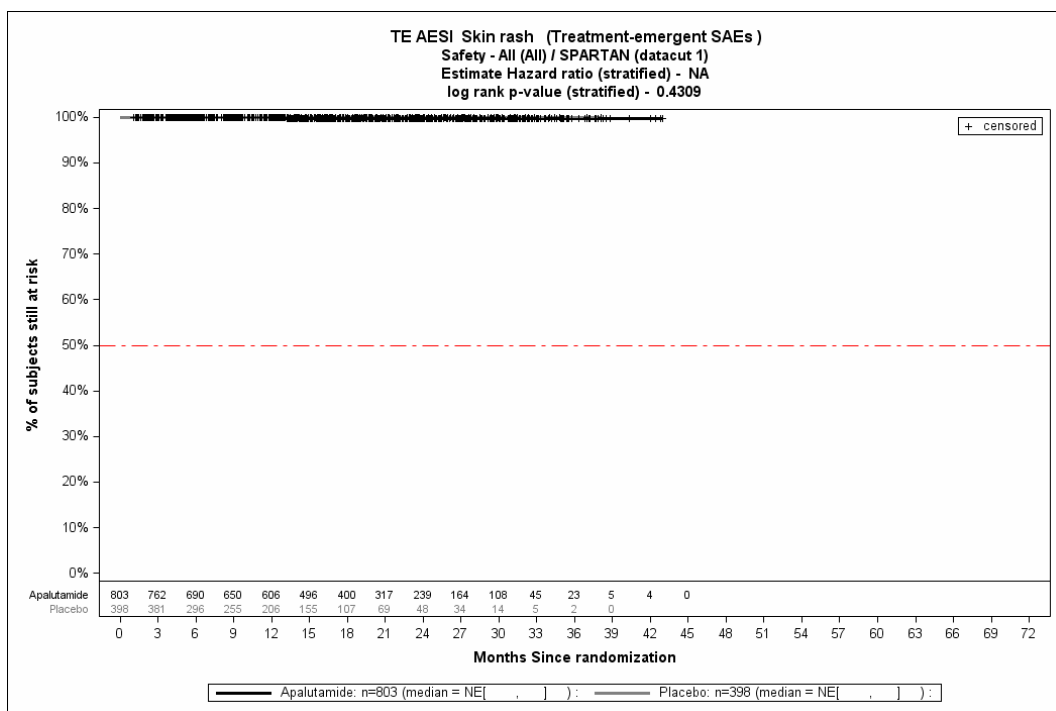


Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – primäre Analyse

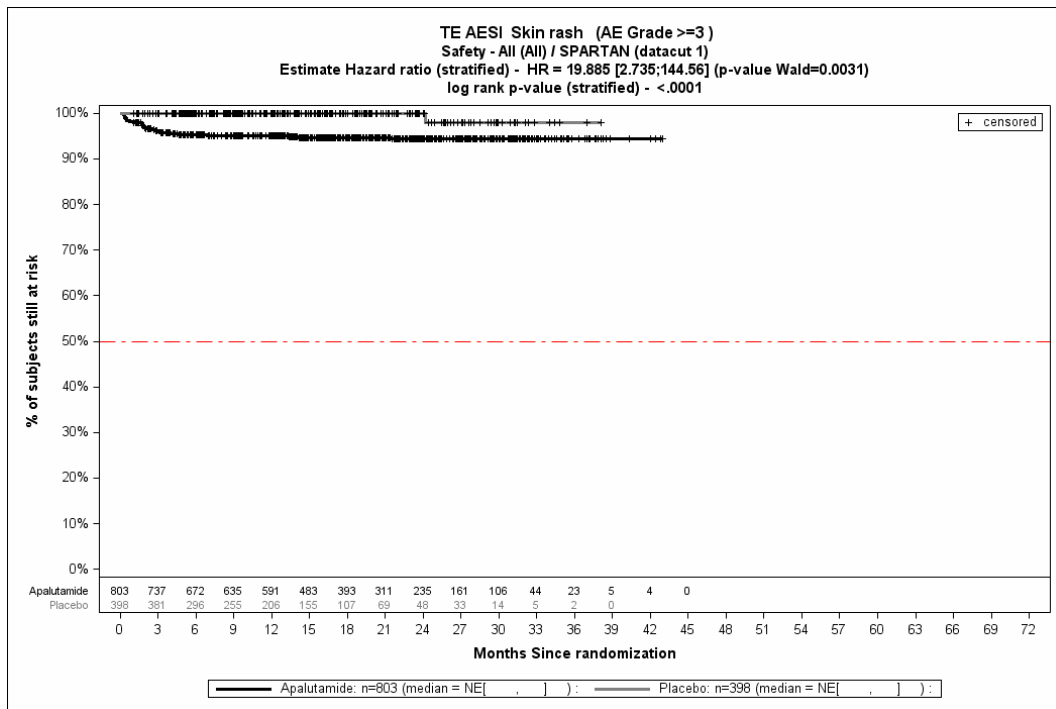


Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – primäre Analyse

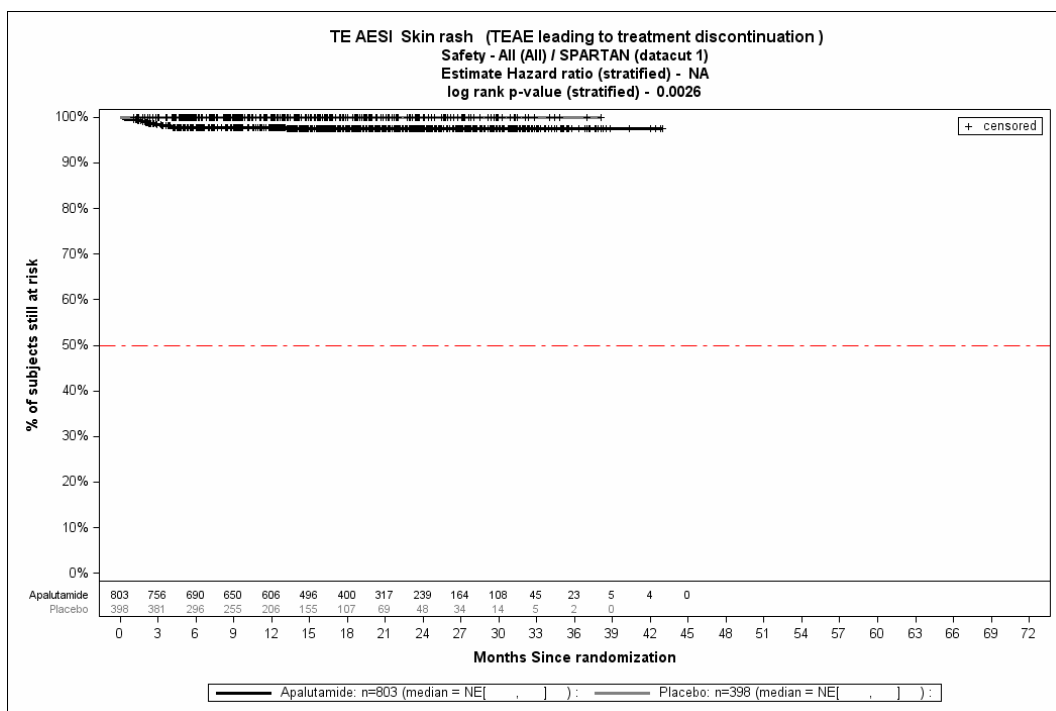


Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

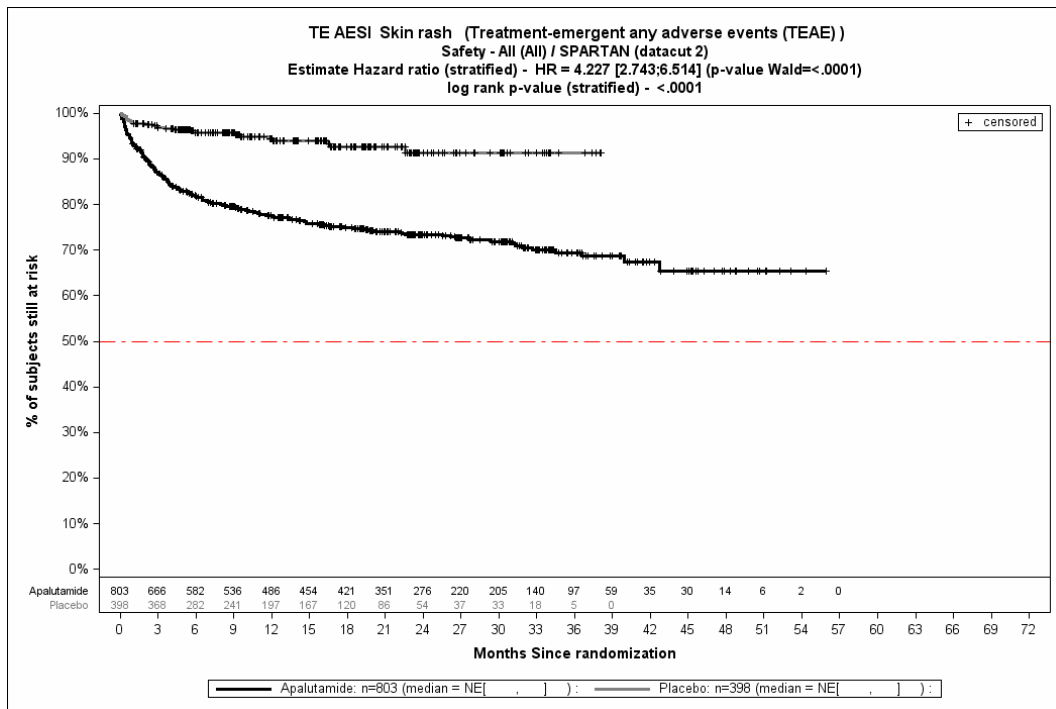


Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Jegliche UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

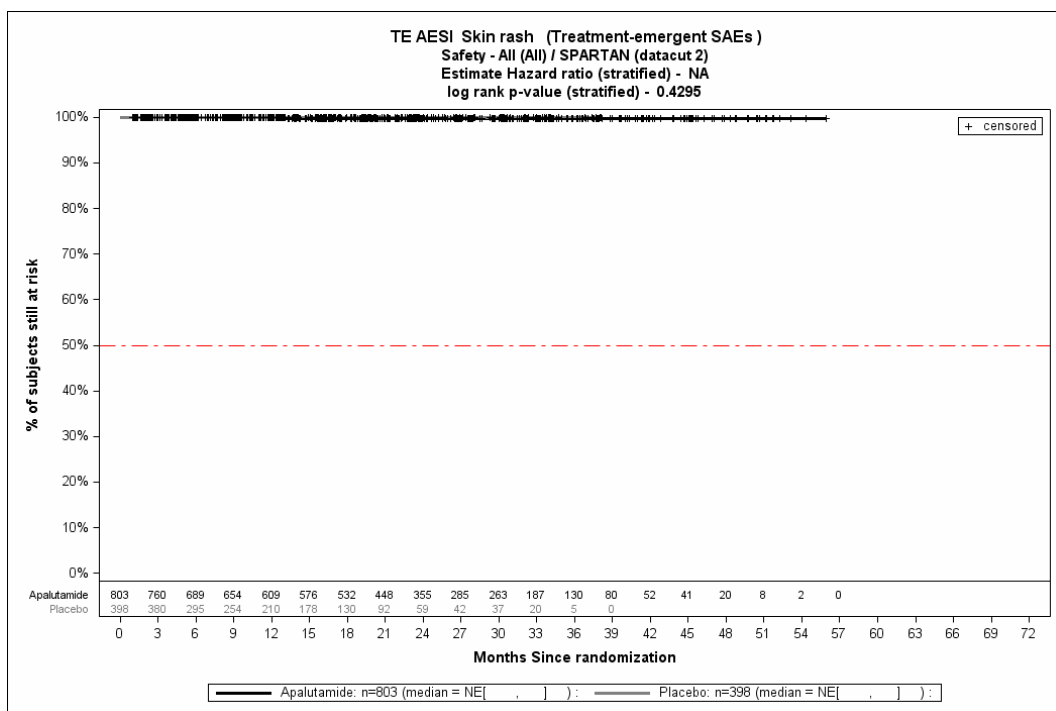


Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

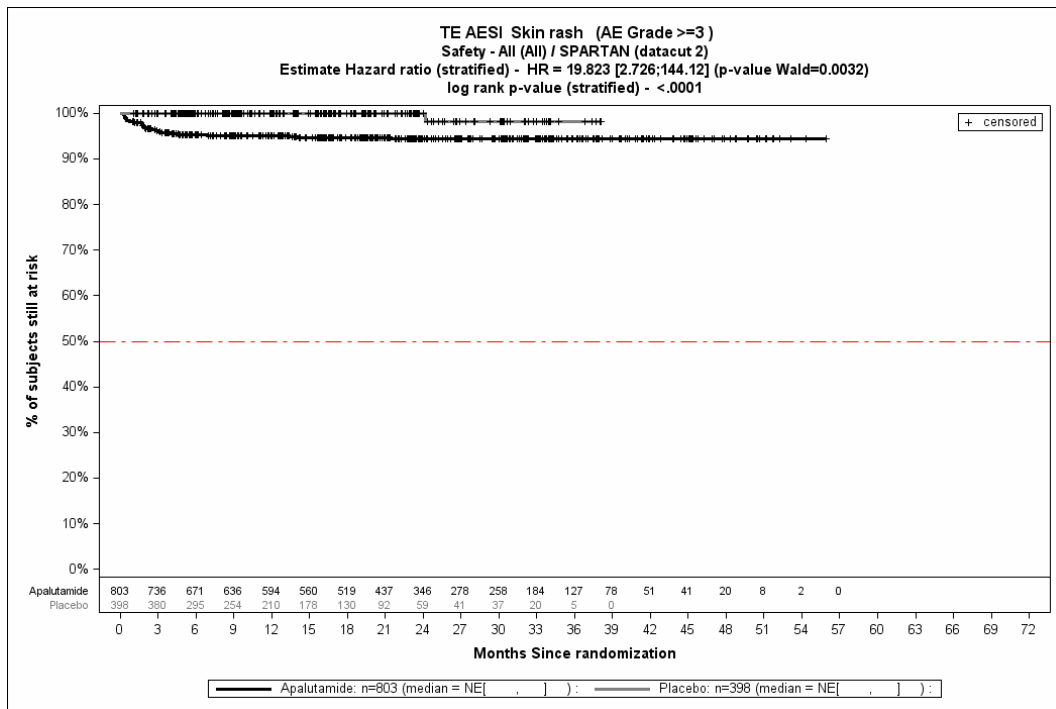


Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

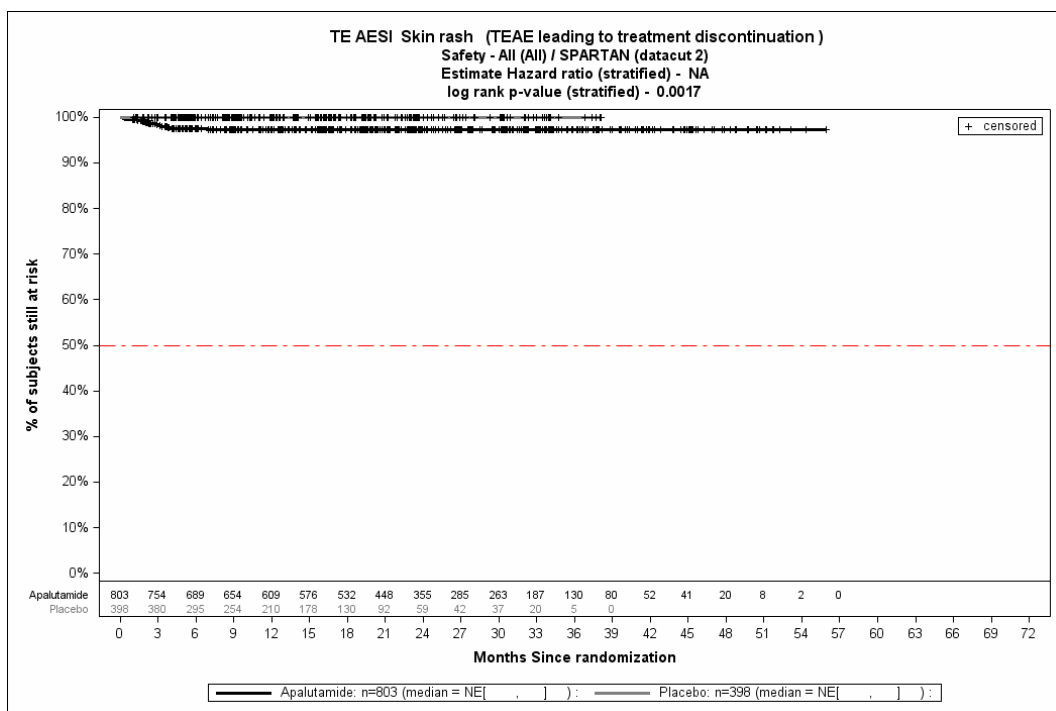


Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Quelle: (3)

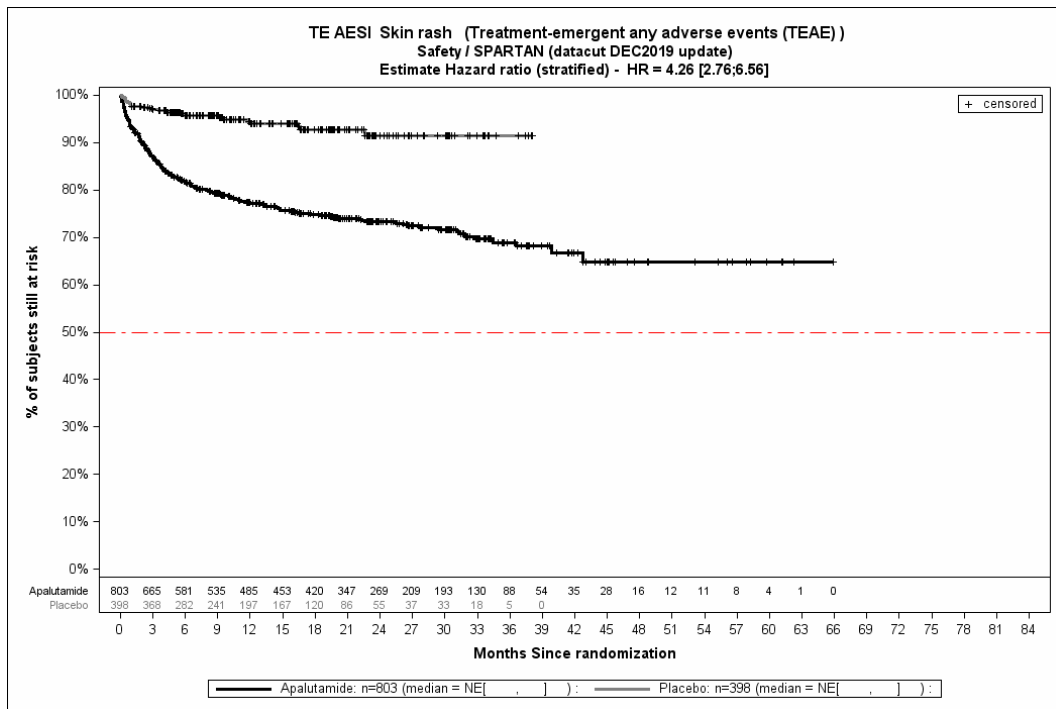


Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

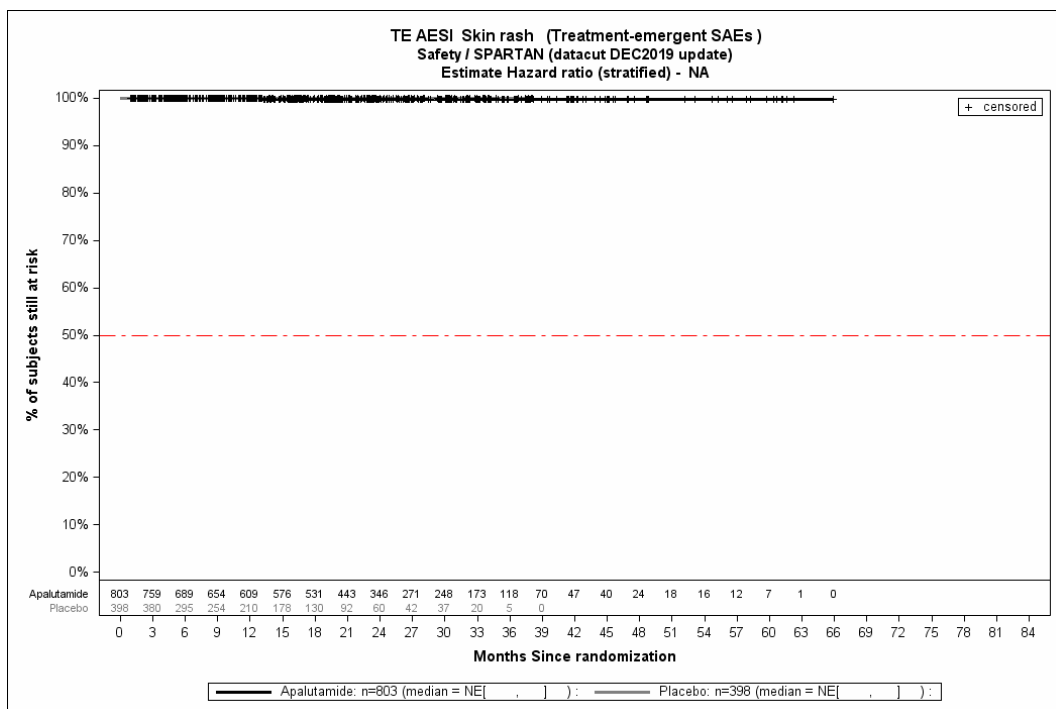


Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

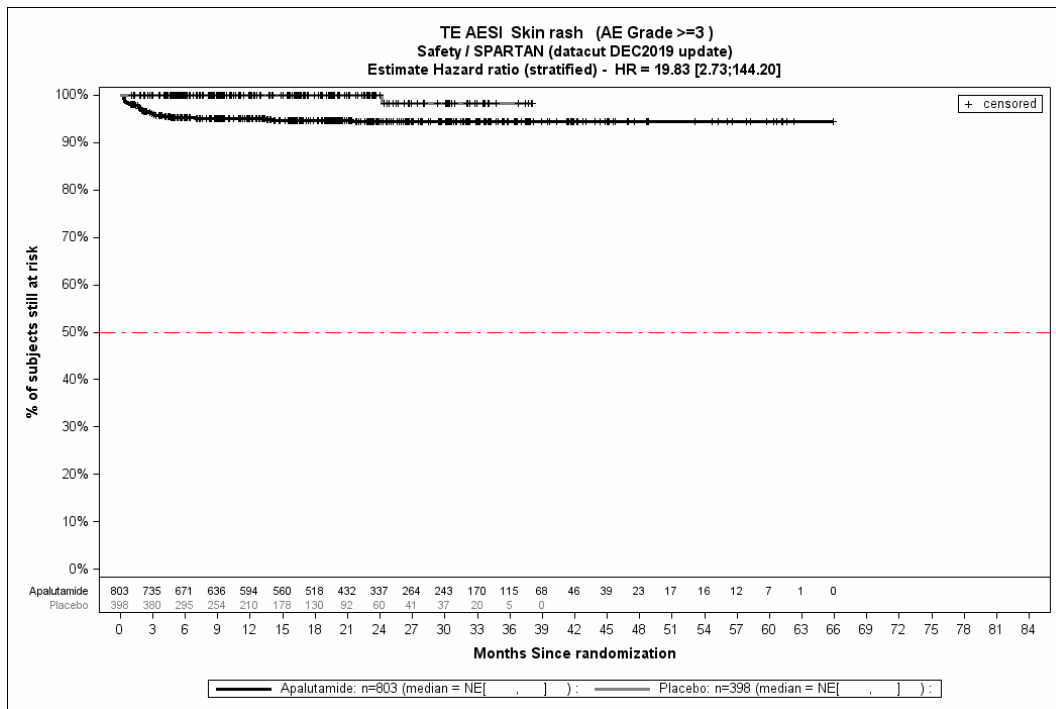


Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

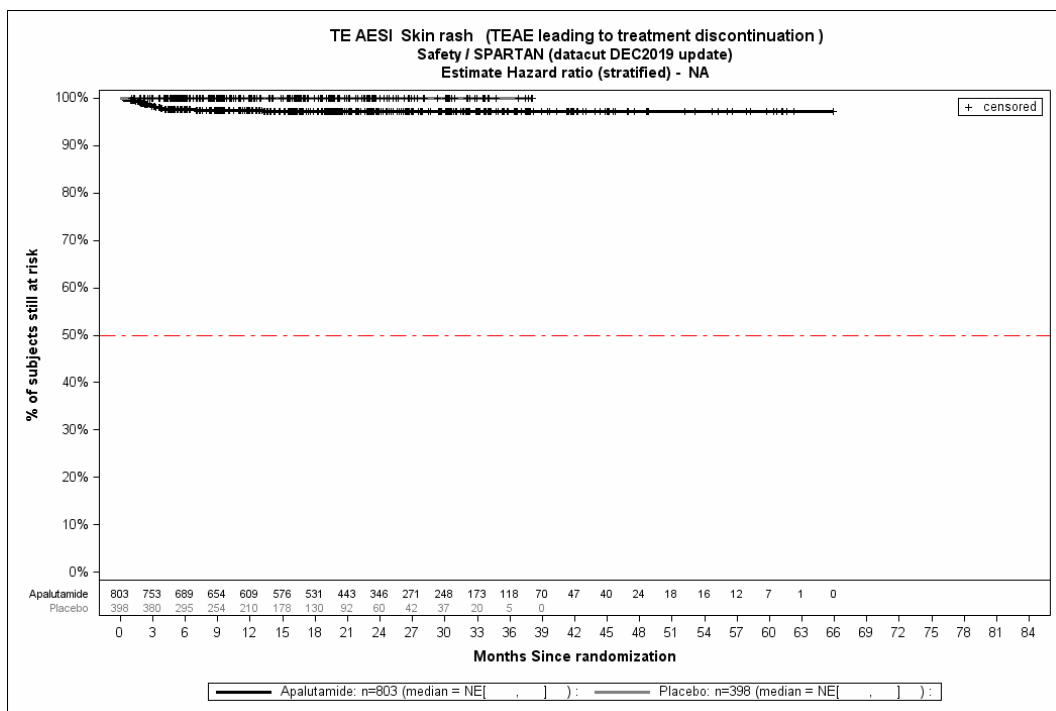


Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hautauschlag: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

UE von speziellem Interesse Stürze: Jegliche UE – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Stürze: Jegliche UE* im Behandlungsarm 125 Ereignisse (15,6 %) und im Kontrollarm 36 Ereignisse (9,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,38 [0,95; 2,01] p=0,0909). Abbildung 4-275 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Stürze: Schwerwiegende UE – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Stürze: Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (0,7 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,40 [0,29; 20,10] p=0,4196). Abbildung 4-276 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Stürze: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Stürze: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (1,7 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (0,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,08 [0,60; 7,27] p=0,2499). Abbildung 4-277 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Stürze: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Stürze: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,1 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-278 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Stürze: Jegliche UE – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Stürze: Jegliche UE* im Behandlungsarm 168 Ereignisse (20,9 %) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (9,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 55,95 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,50 [1,04; 2,14] p=0,0277). Abbildung 4-279 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Stürze: Schwerwiegende UE – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Stürze: Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (1,4 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,80 [0,35; 22,65] p=0,3341). Abbildung 4-280 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Stürze: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Stürze: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (2,6 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (0,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,23 [0,65; 7,70] p=0,2025). Abbildung 4-281 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Stürze: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Stürze: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,1 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-282 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Stürze: Jegliche UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Stürze: Jegliche UE* im Behandlungsarm 176 Ereignisse (21,9 %) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (9,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 51,71 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,50 [1,05; 2,15]). Abbildung 4-283 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Stürze: Schwerwiegende UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Stürze: Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (1,4 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,83 [0,35; 22,86]). Abbildung 4-284 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Stürze: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Stürze: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (2,6 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (0,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,25 [0,65; 7,75]). Abbildung 4-285 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Stürze: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Stürze: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,1 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-286 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

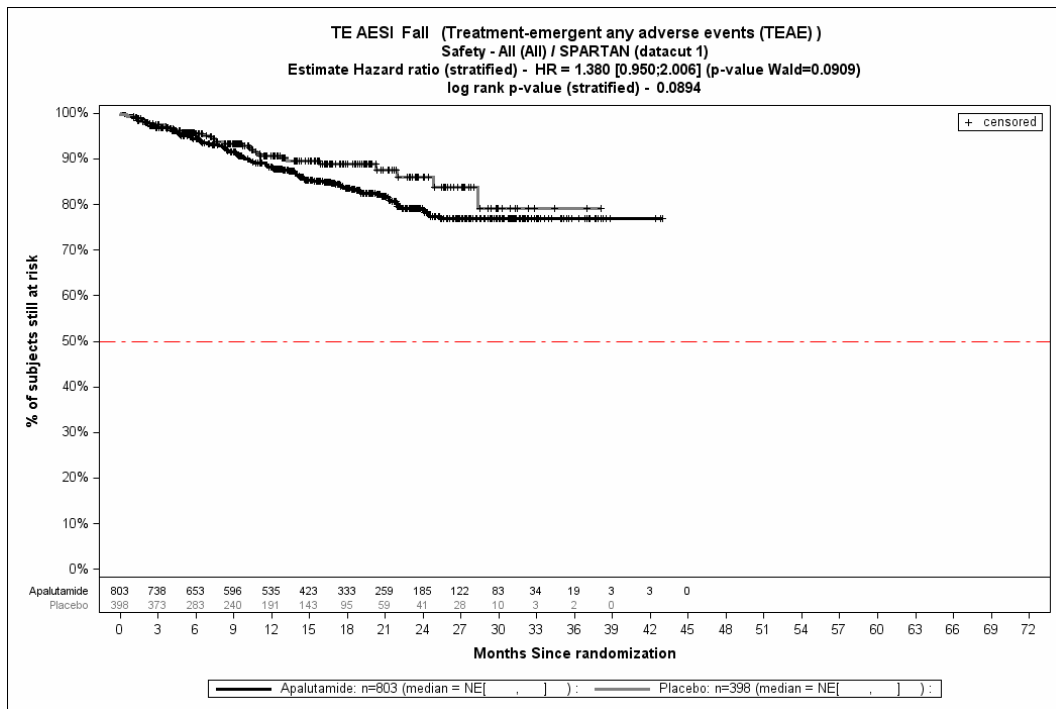


Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: Jegliche UE aus SPARTAN – primäre Analyse

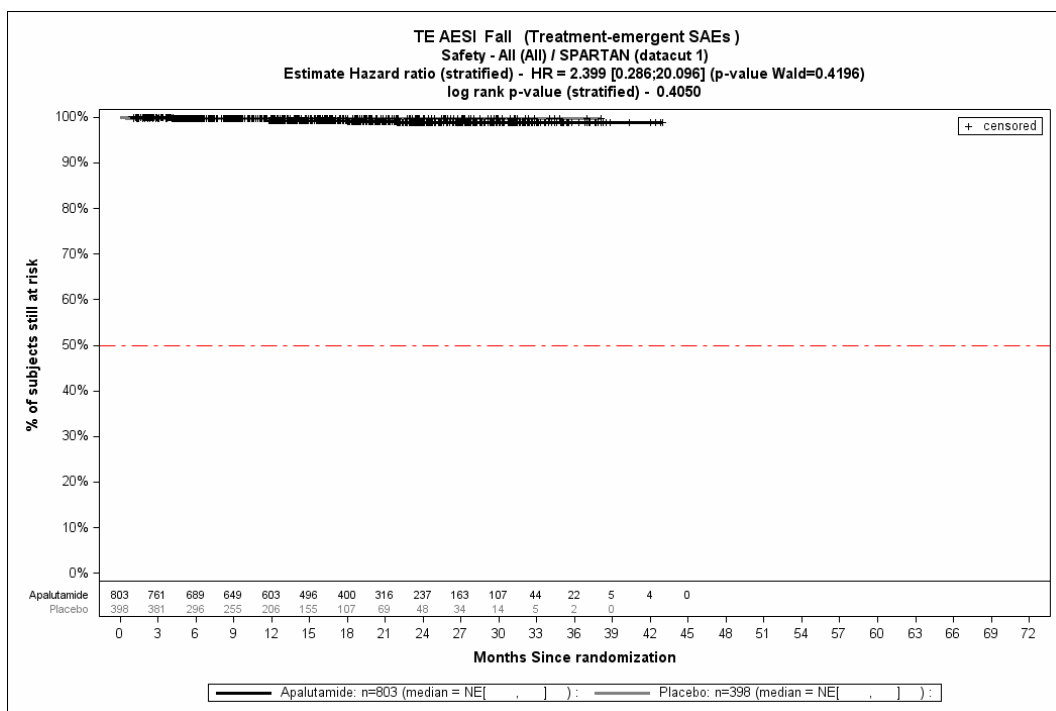


Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – primäre Analyse

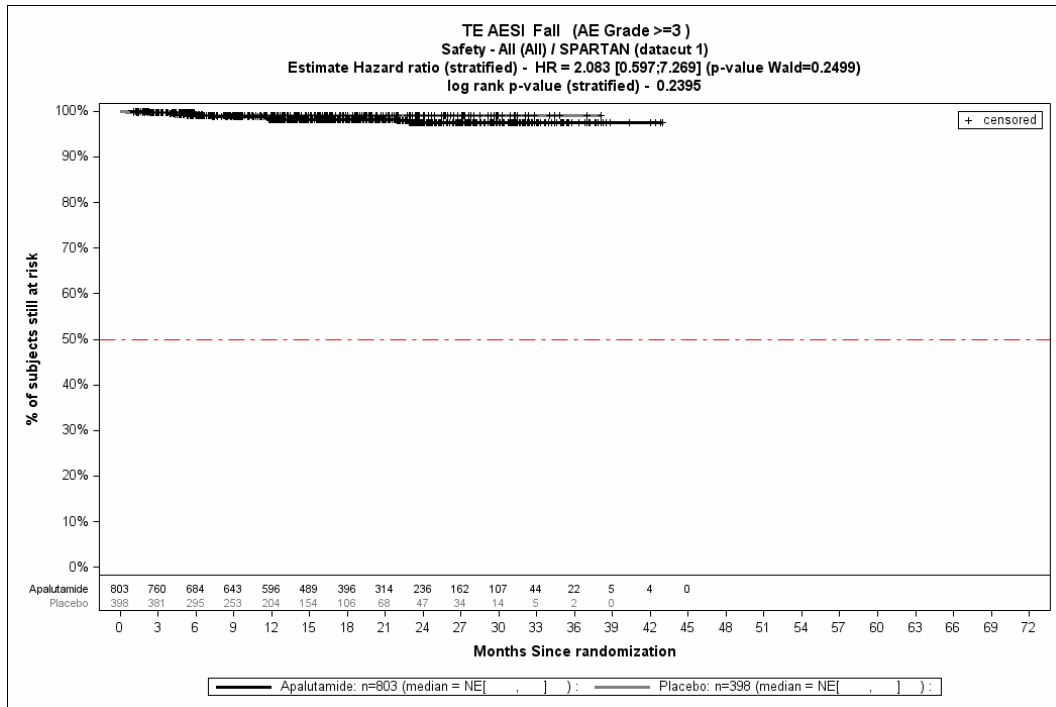


Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – primäre Analyse

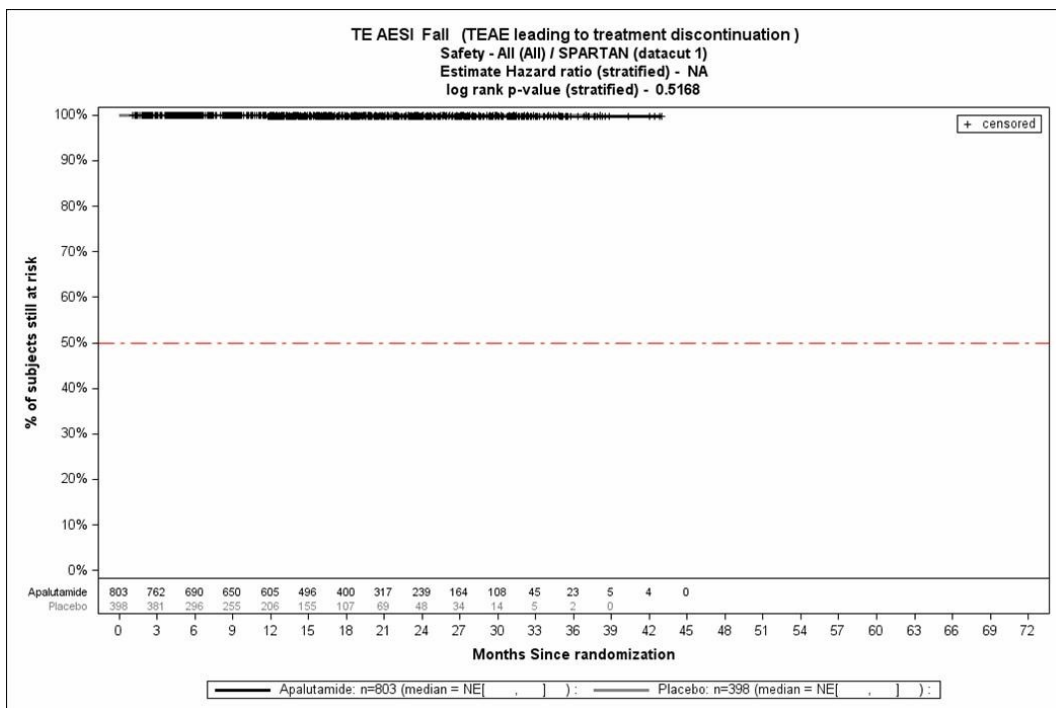


Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

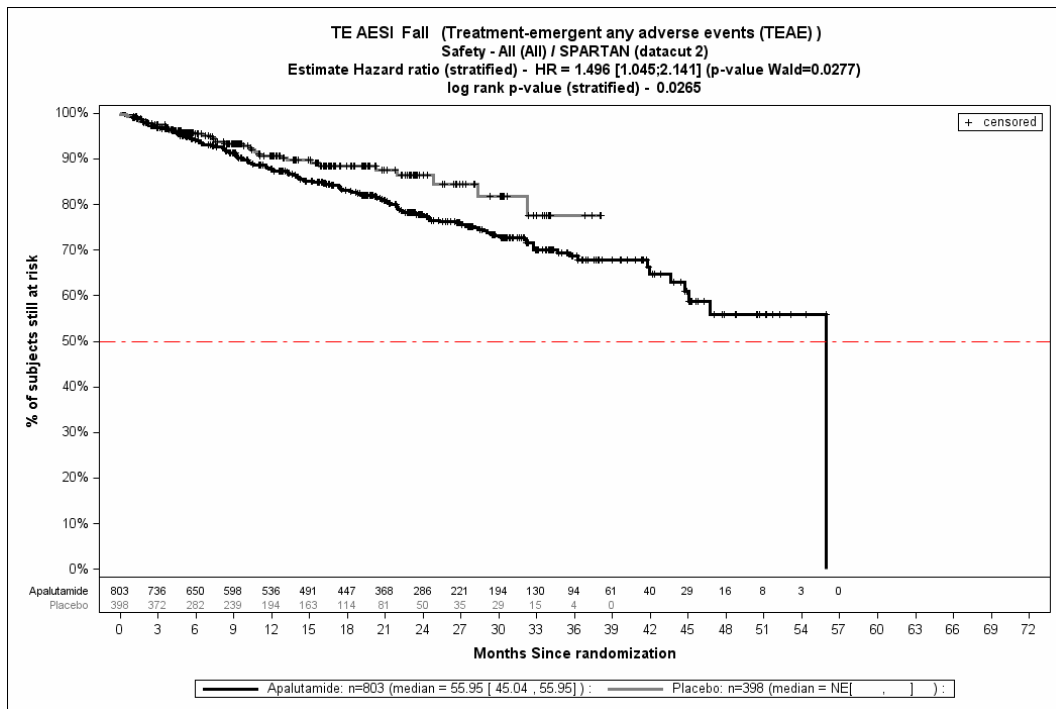


Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: Jegliche UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

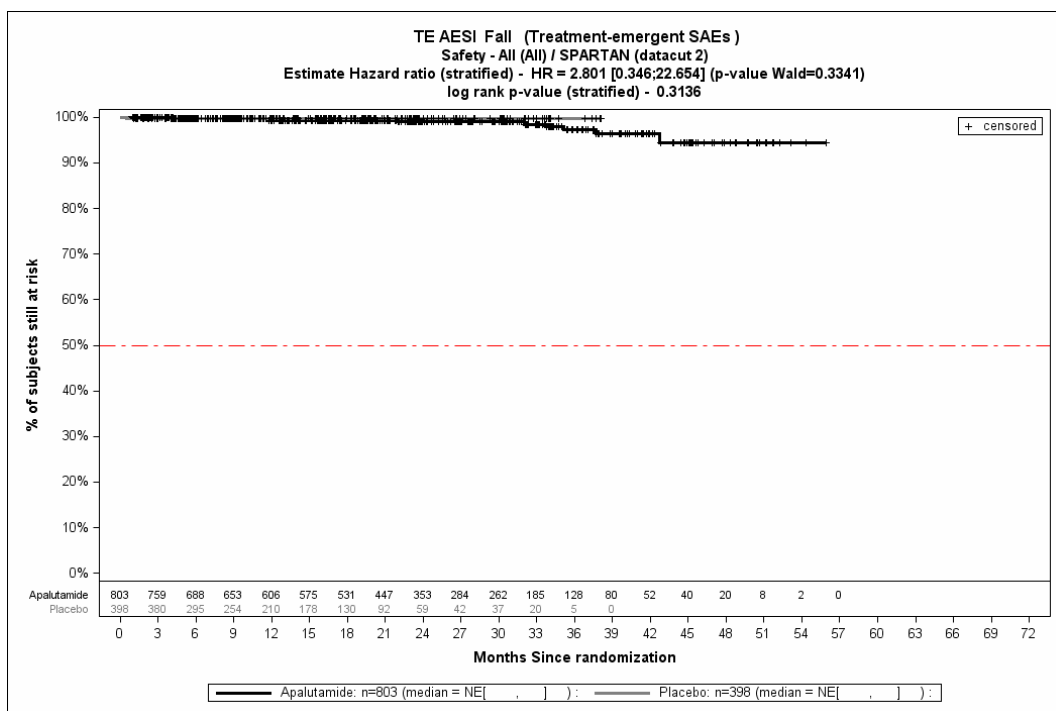


Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

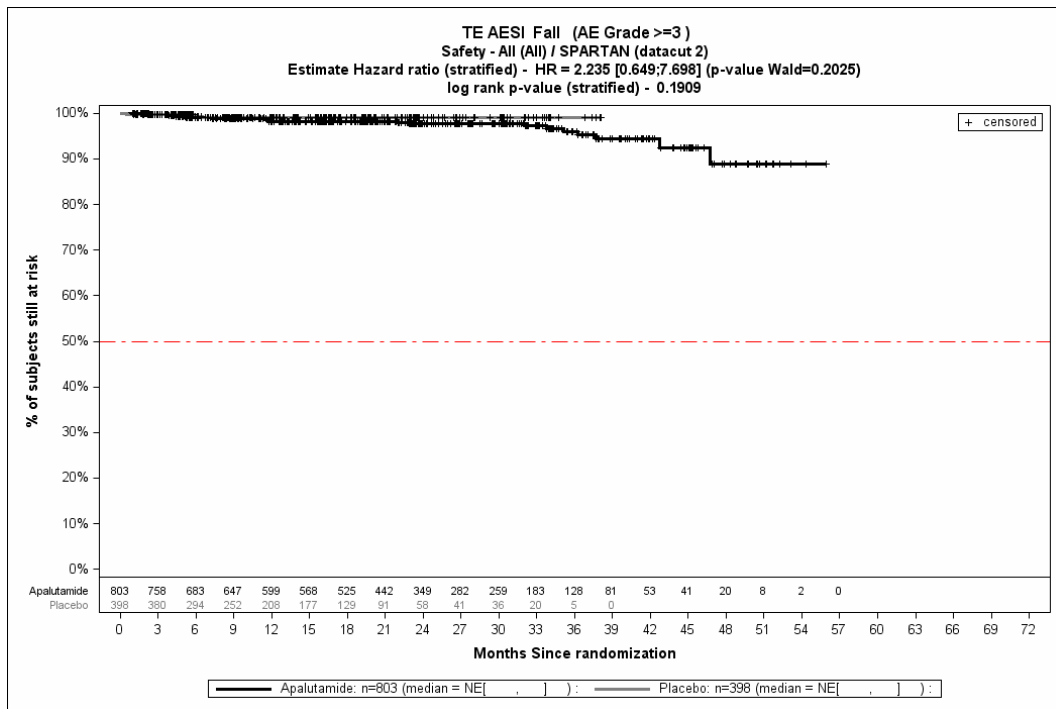


Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

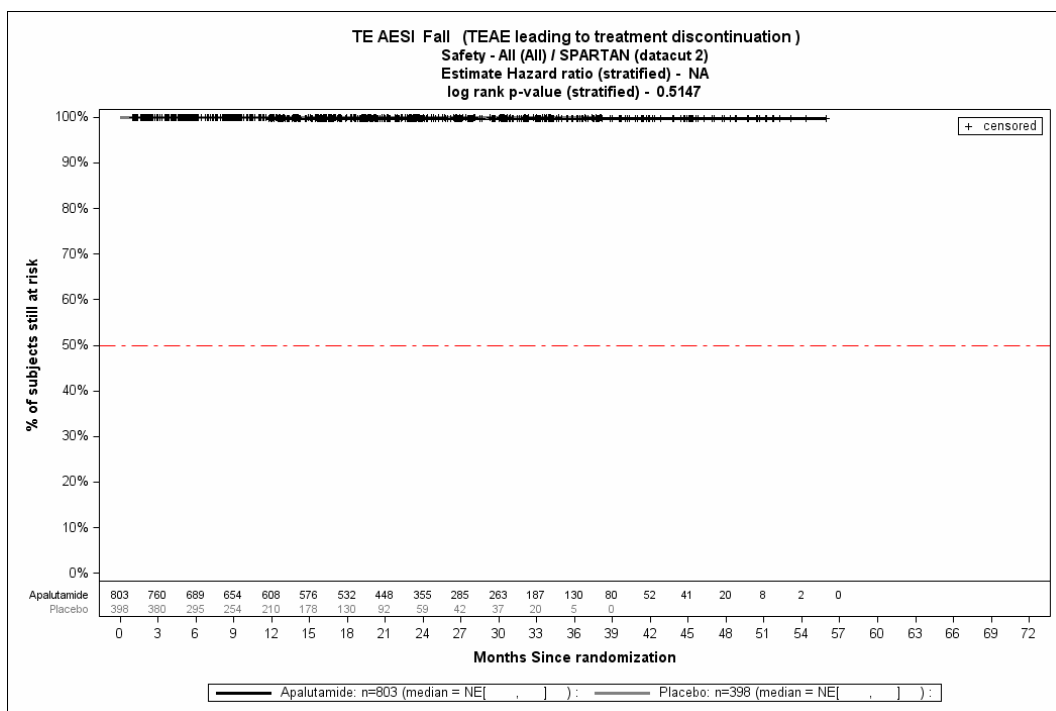


Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Quelle: (3)

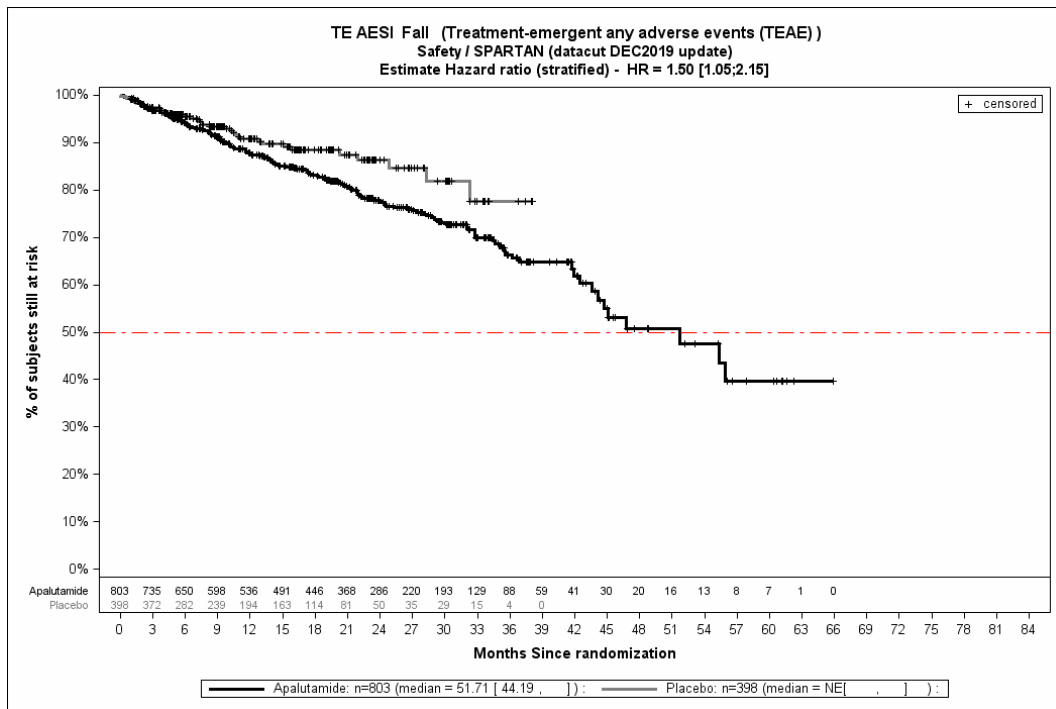


Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

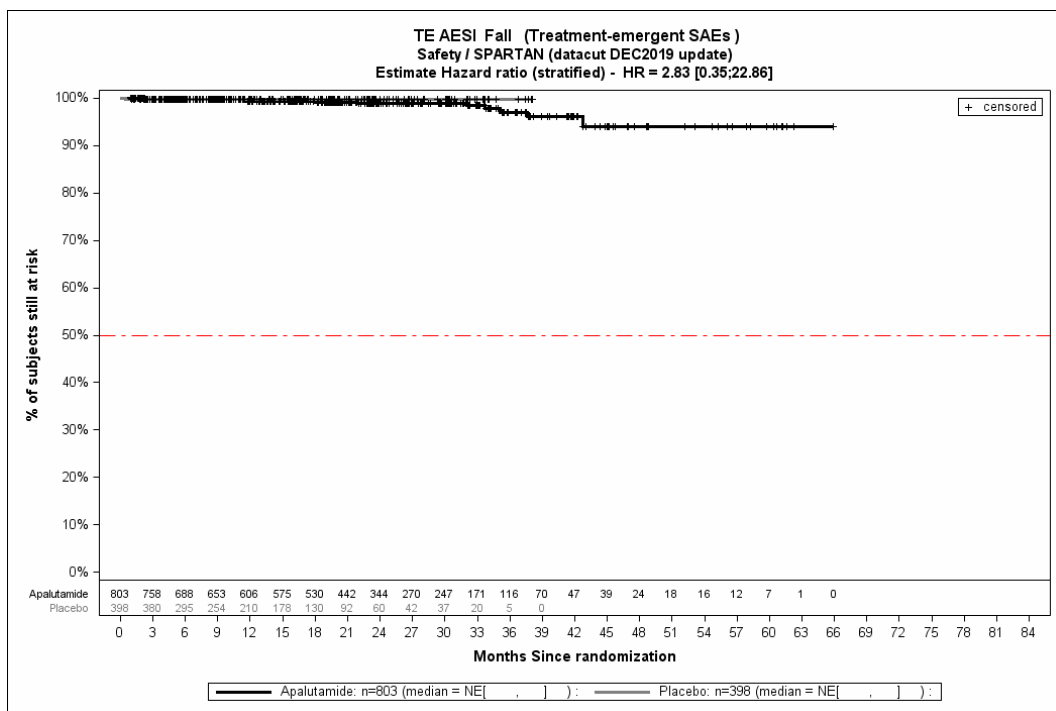


Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

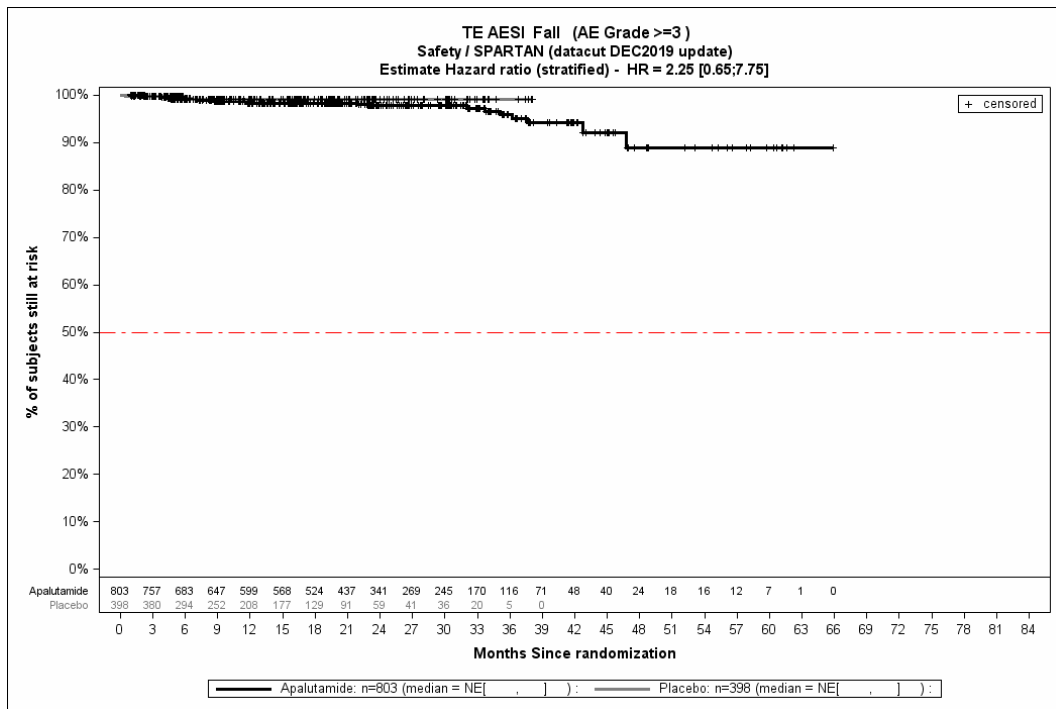


Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

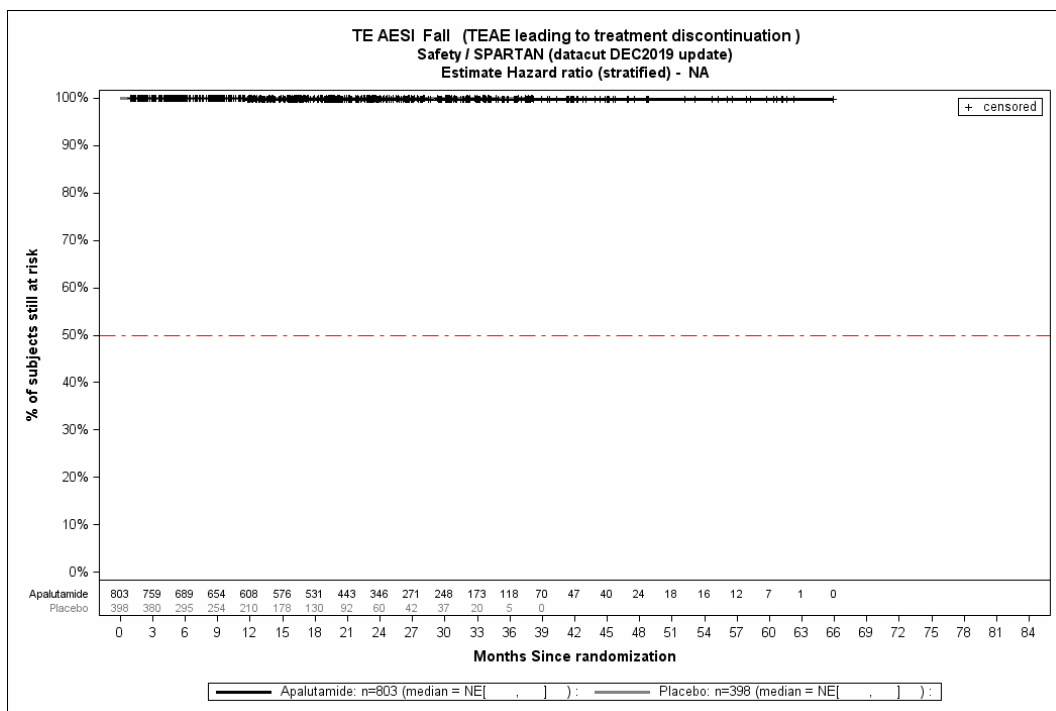


Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Stürze: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

UE von speziellem Interesse Frakturen: Jegliche UE – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Frakturen: Jegliche UE* im Behandlungsarm 94 Ereignisse (11,7 %) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (6,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,34 [0,86; 2,08] p=0,1928). Abbildung 4-287 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwerwiegende UE – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 27 Ereignisse (3,4 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (0,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,37 [1,02; 11,17] p=0,0473). Abbildung 4-288 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 22 Ereignisse (2,7 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (0,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,79 [0,83; 9,41] p=0,0972). Abbildung 4-289 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Frakturen: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Frakturen: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,1 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-290 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Frakturen: Jegliche UE – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Frakturen: Jegliche UE* im Behandlungsarm 138 Ereignisse (17,2 %) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (7,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 55,95 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,36 [0,91; 2,05] p=0,1318). Abbildung 4-291 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwerwiegende UE – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (5,0 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (1,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 59,63 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,76 [0,97; 7,85] p=0,0573). Abbildung 4-292 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 35 Ereignisse (4,4 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (1,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 59,63 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,31 [0,80; 6,66] p=0,1200). Abbildung 4-293 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Frakturen: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Frakturen: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,1 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-294 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Frakturen: Jegliche UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Frakturen: Jegliche UE* im Behandlungsarm 144 Ereignisse (17,9 %) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (7,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 52,96 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,36 [0,91; 2,04]). Abbildung 4-295 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwerwiegende UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 43 Ereignisse (5,4 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (1,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,79 [0,98; 7,93]). Abbildung 4-296 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 38 Ereignisse (4,7 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (1,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,34 [0,81; 6,74]). Abbildung 4-297 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Frakturen: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Frakturen: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,2 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-298 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

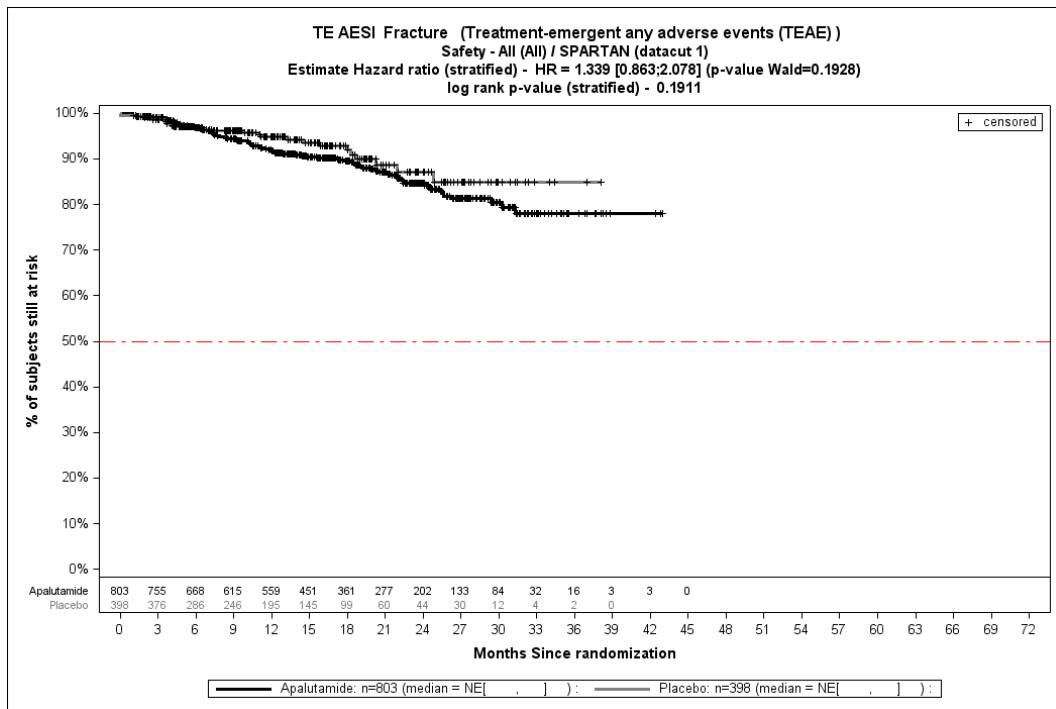


Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: Jegliche UE aus SPARTAN – primäre Analyse

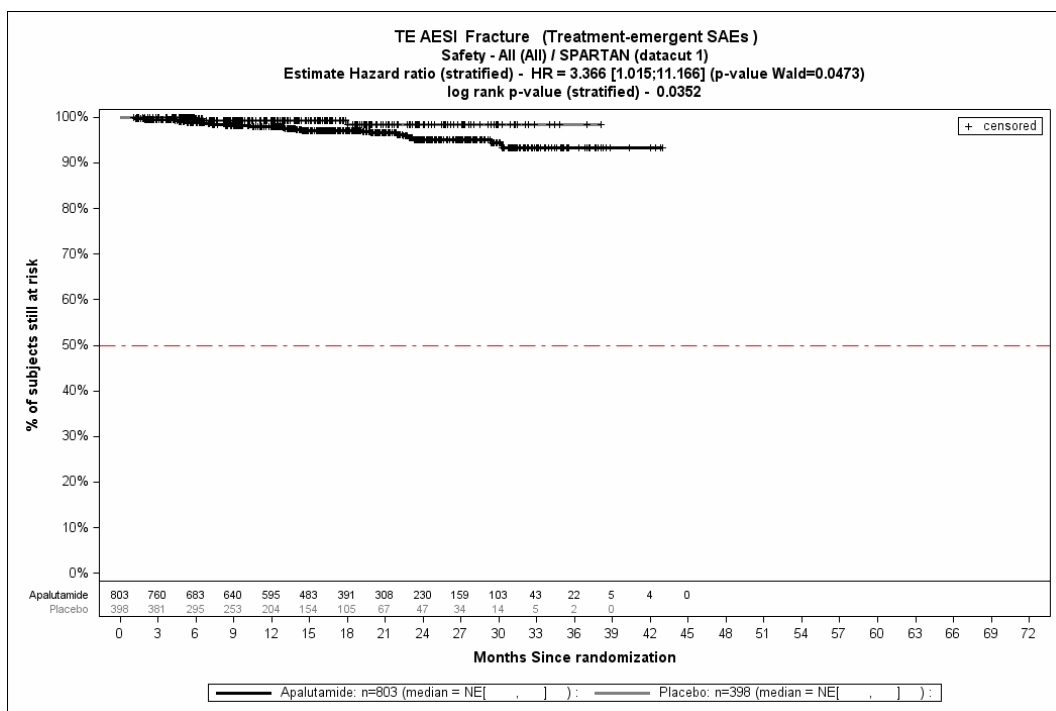


Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – primäre Analyse

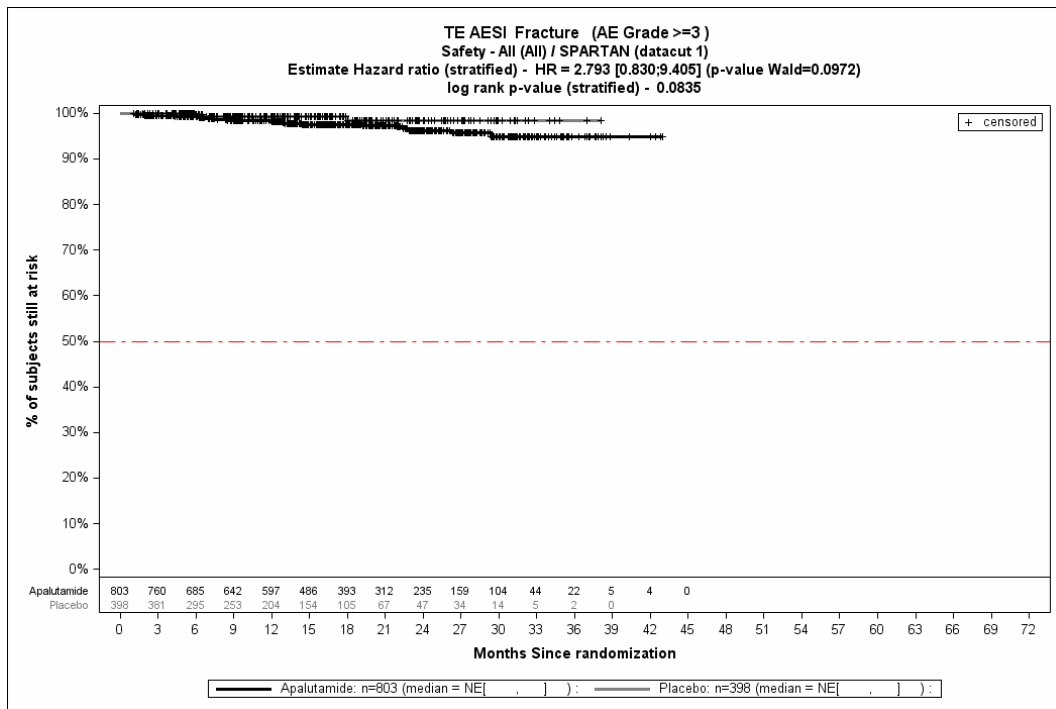


Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – primäre Analyse

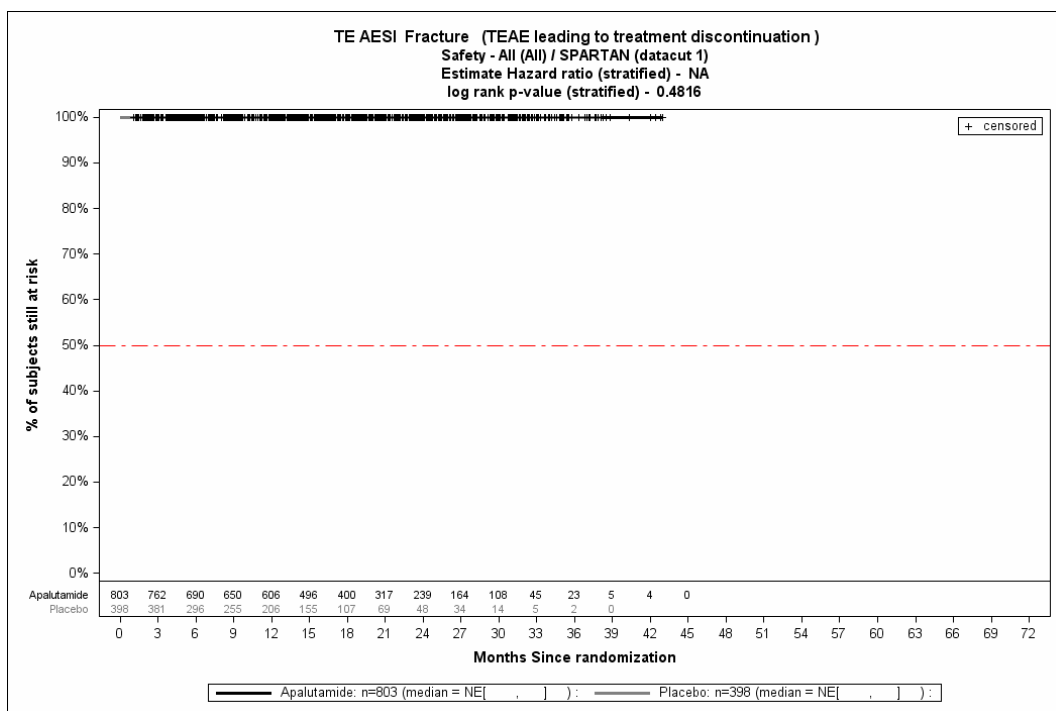


Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

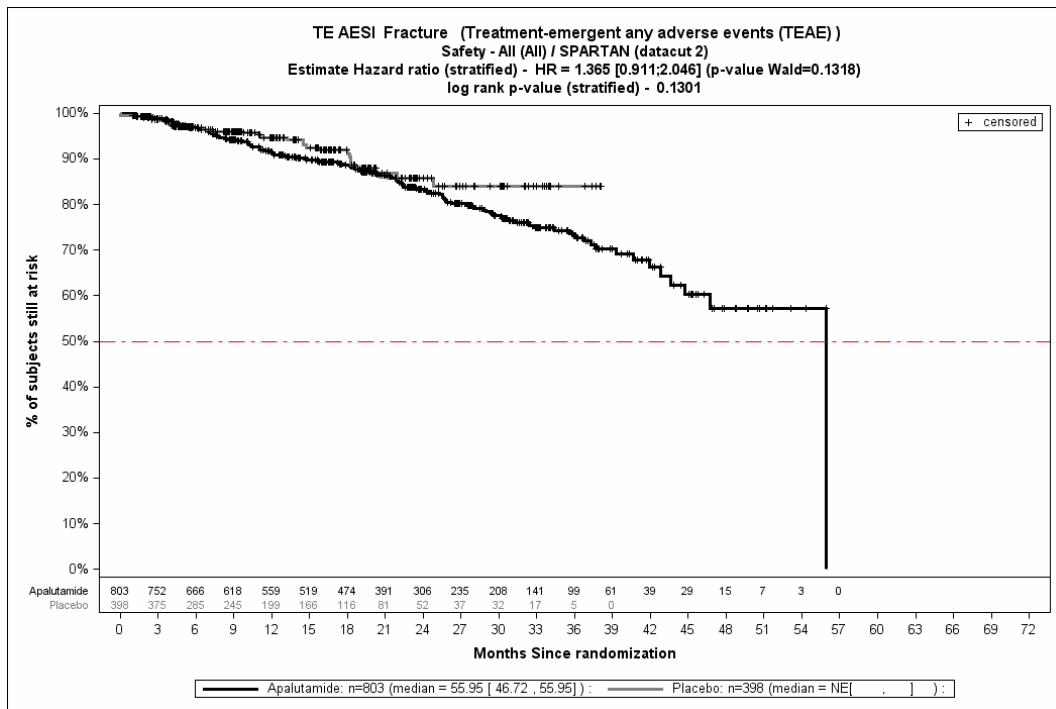


Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: Jegliche UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

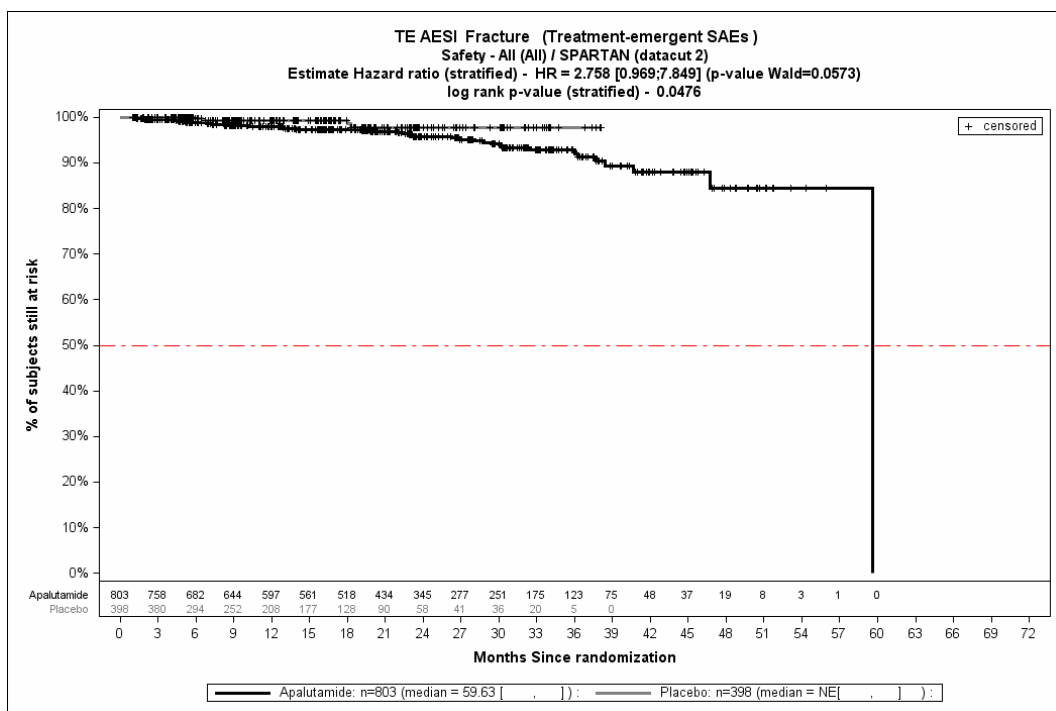


Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

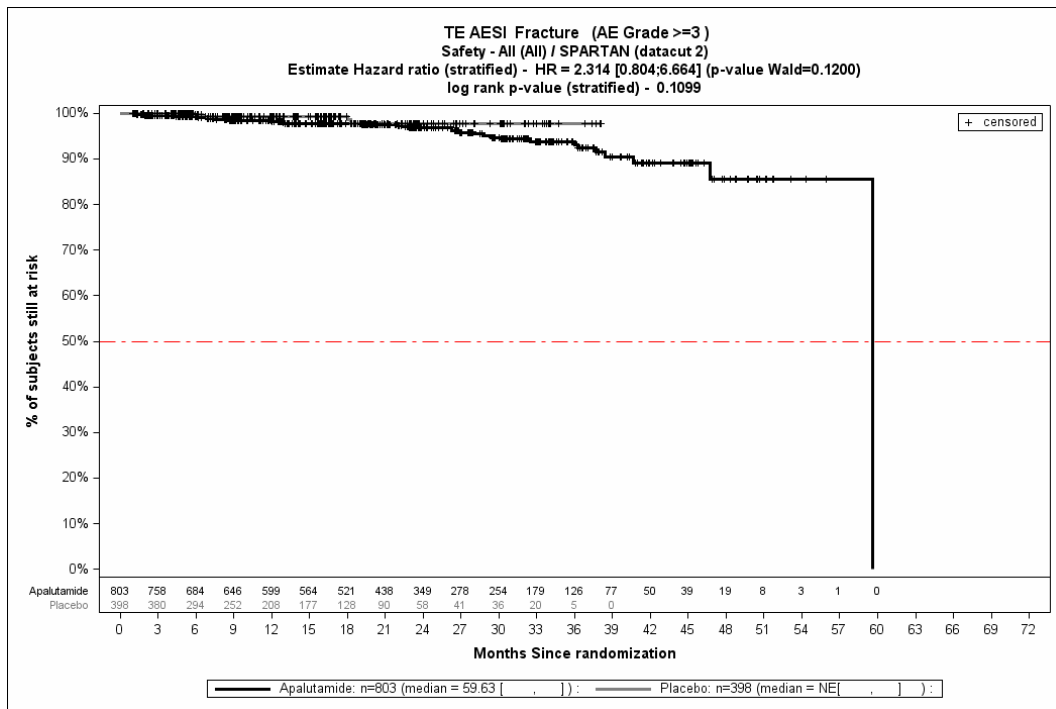


Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

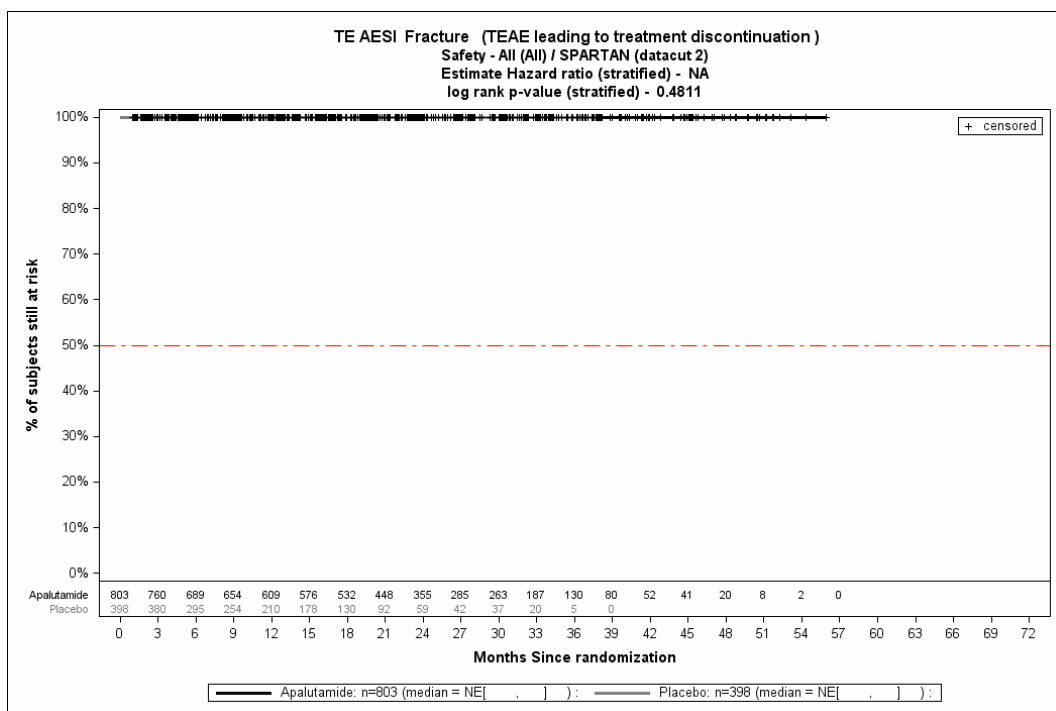


Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Quelle: (3)

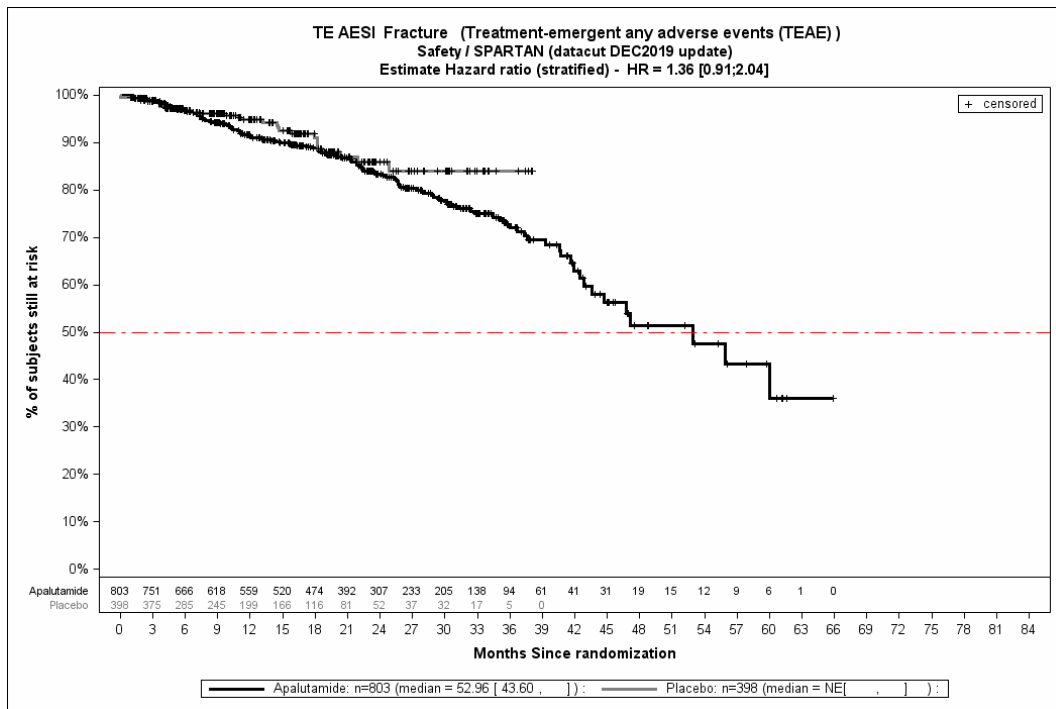


Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

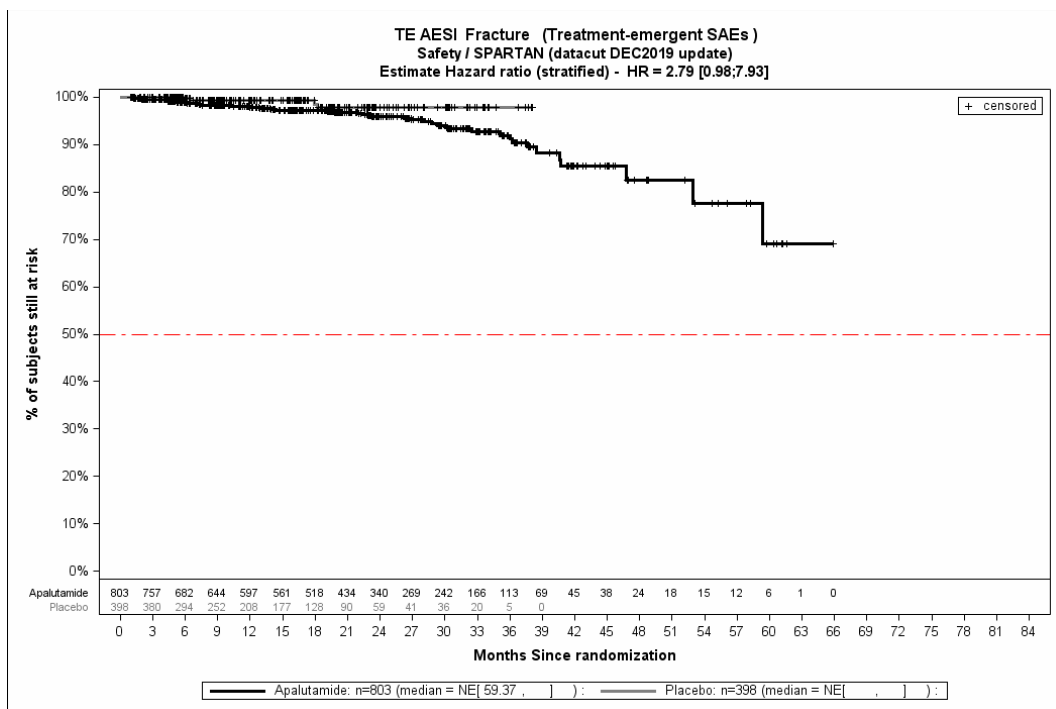


Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

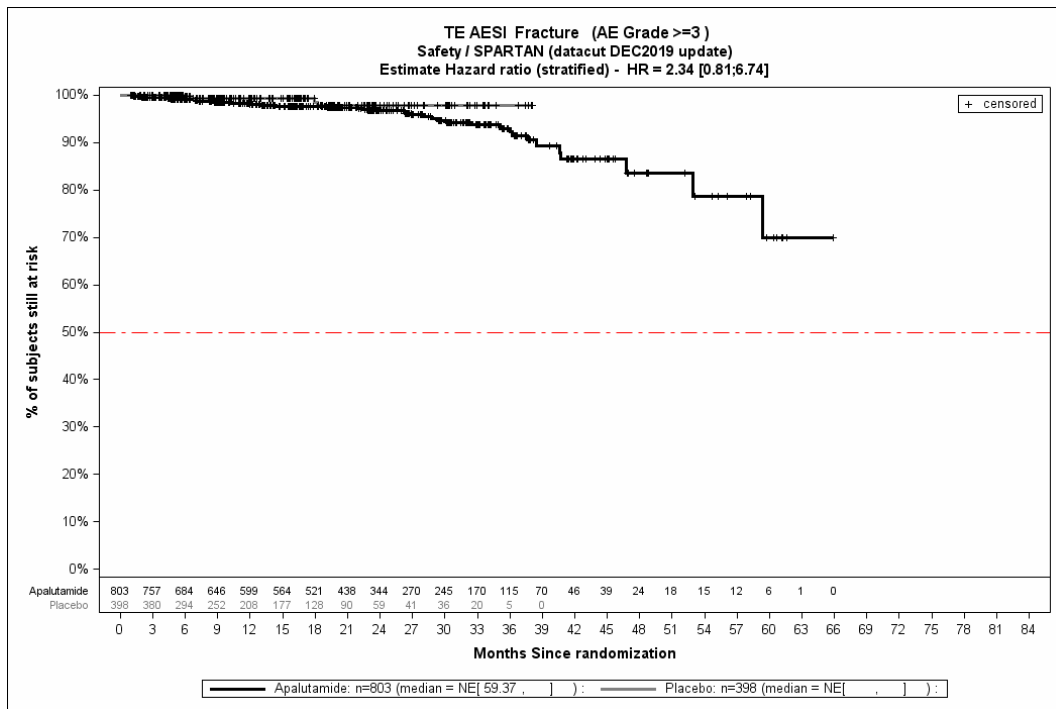


Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

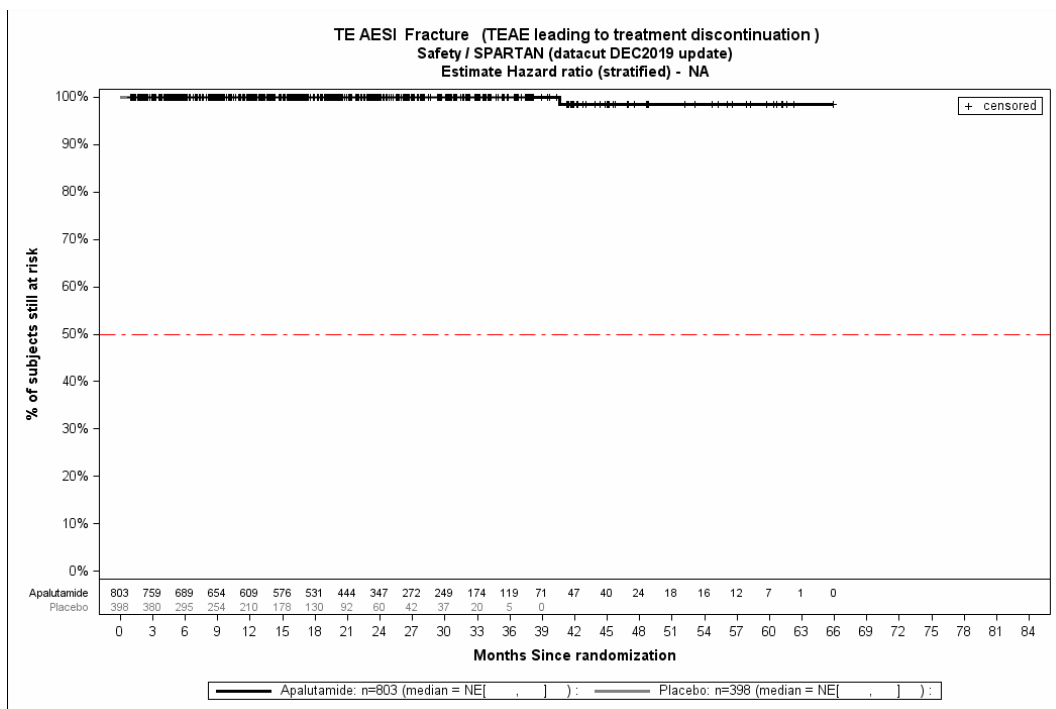


Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Frakturen: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Jegliche UE – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Jegliche UE* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,2 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-299 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwerwiegende UE – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,2 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-300 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-301 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,2 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-302 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Jegliche UE – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Jegliche UE* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,2 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-303 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwerwiegende UE – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,2 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-304 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-305 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,2 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-306 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Jegliche UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Jegliche UE* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (0,5 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-307 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwerwiegende UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,2 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-308 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-309 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (0,4 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane

Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-310 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

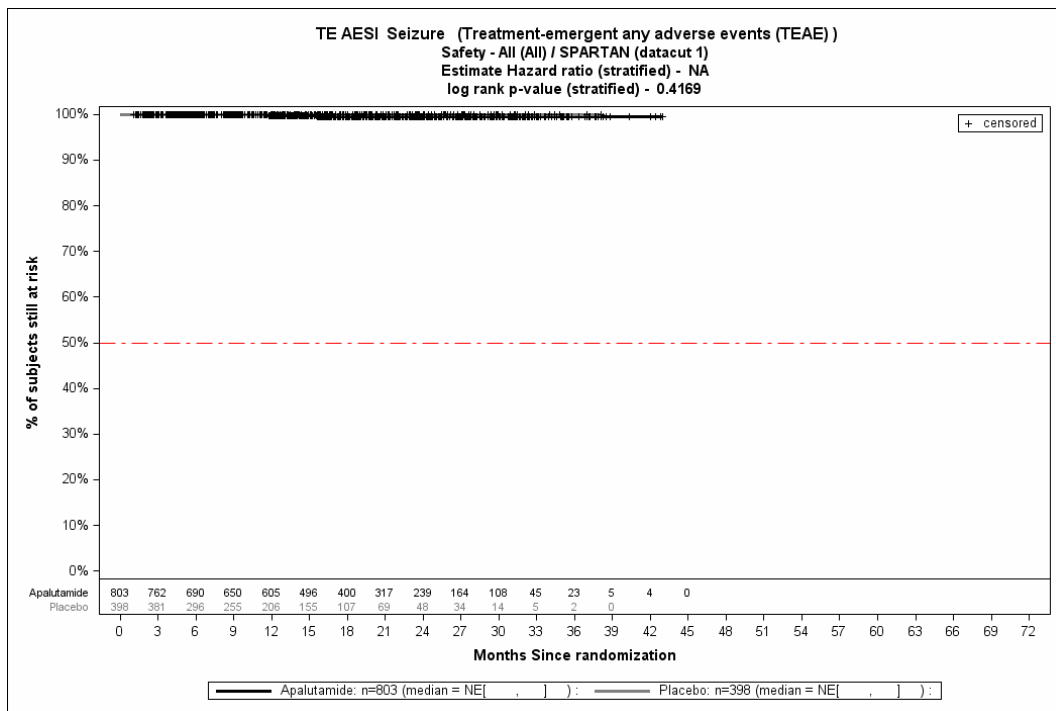


Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Jegliche UE aus SPARTAN – primäre Analyse

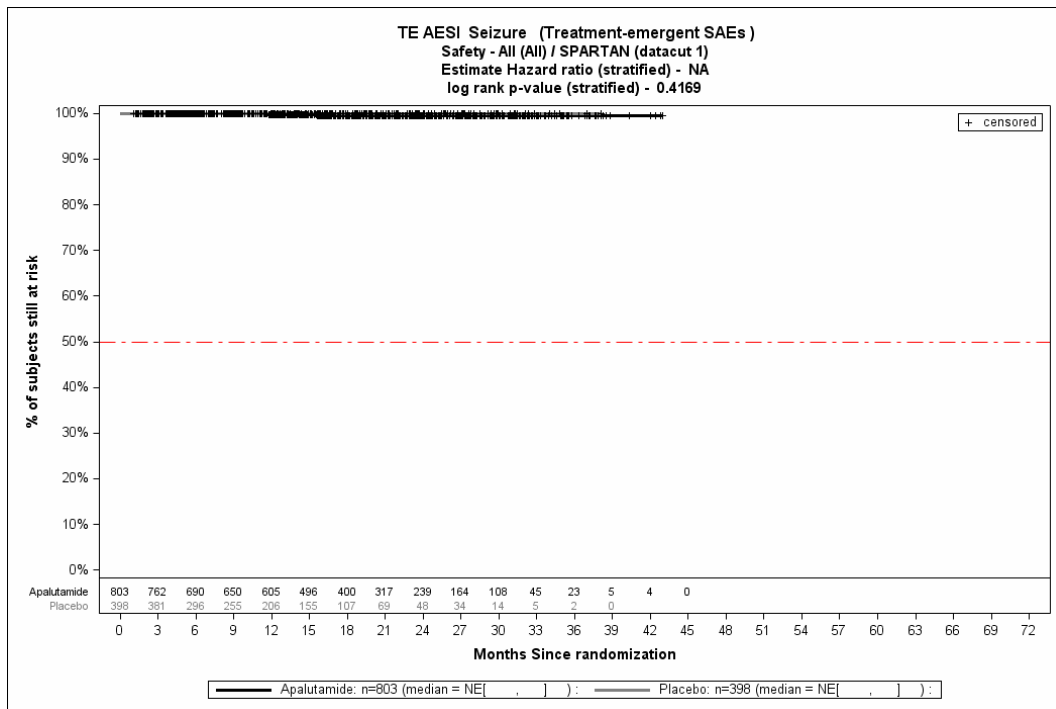


Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – primäre Analyse

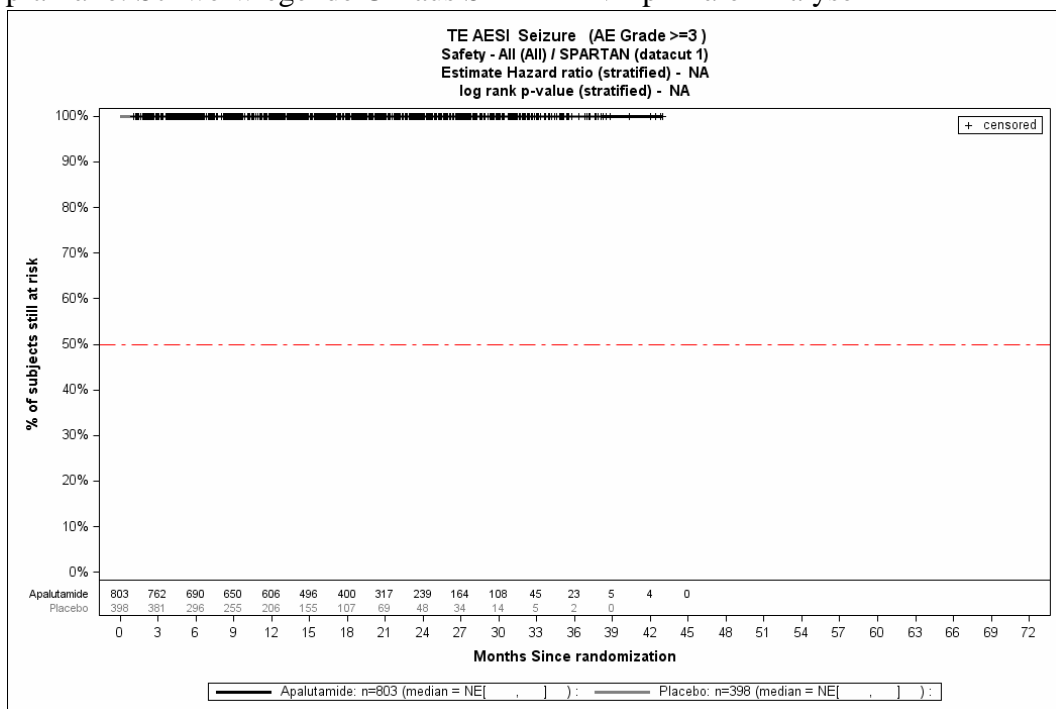


Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – primäre Analyse

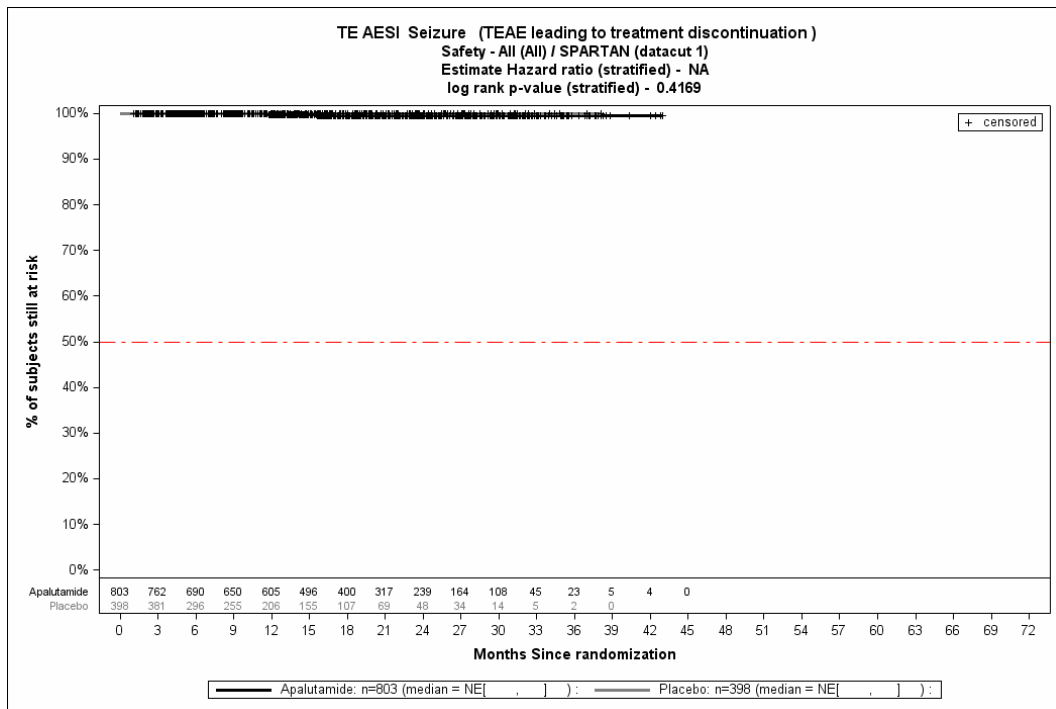


Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

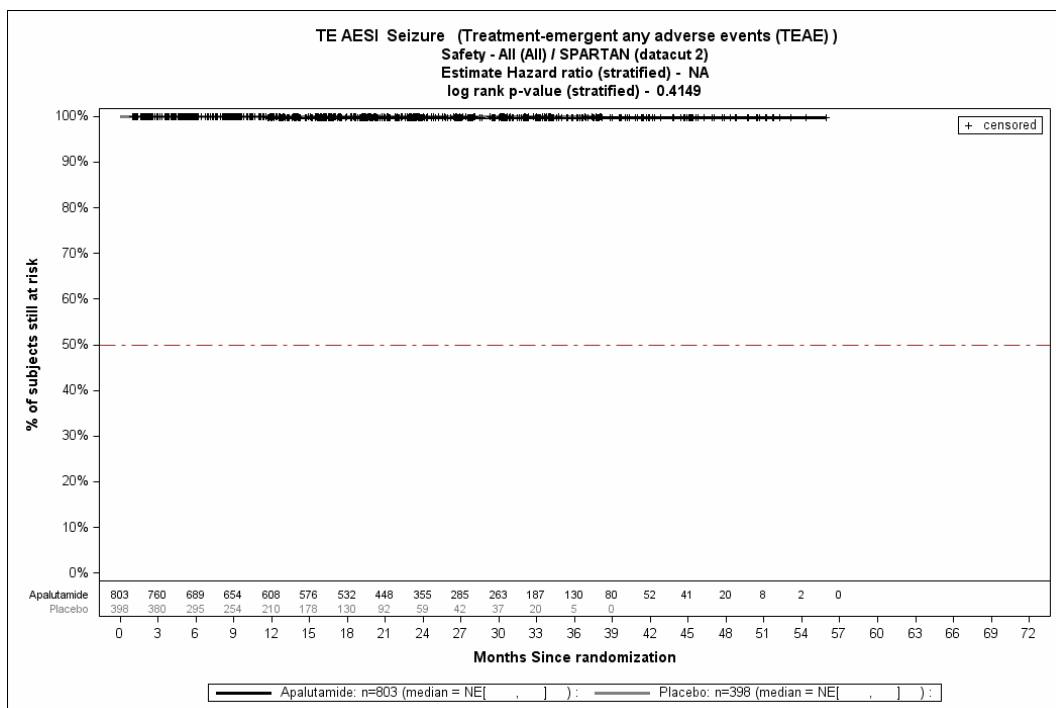


Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Jegliche UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

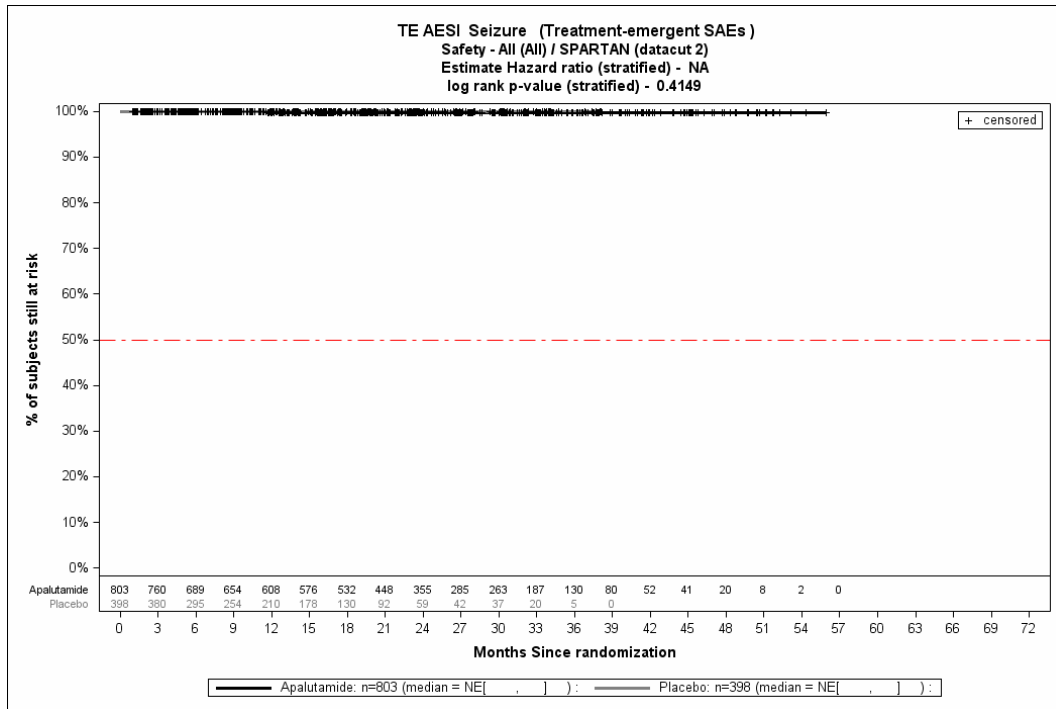


Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

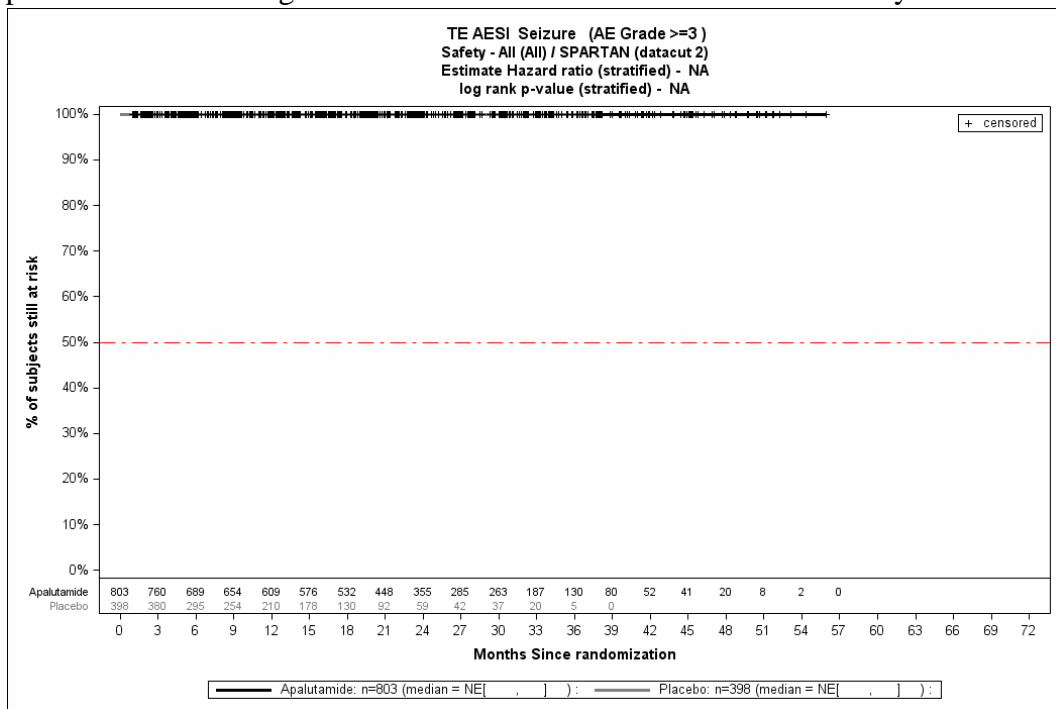


Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

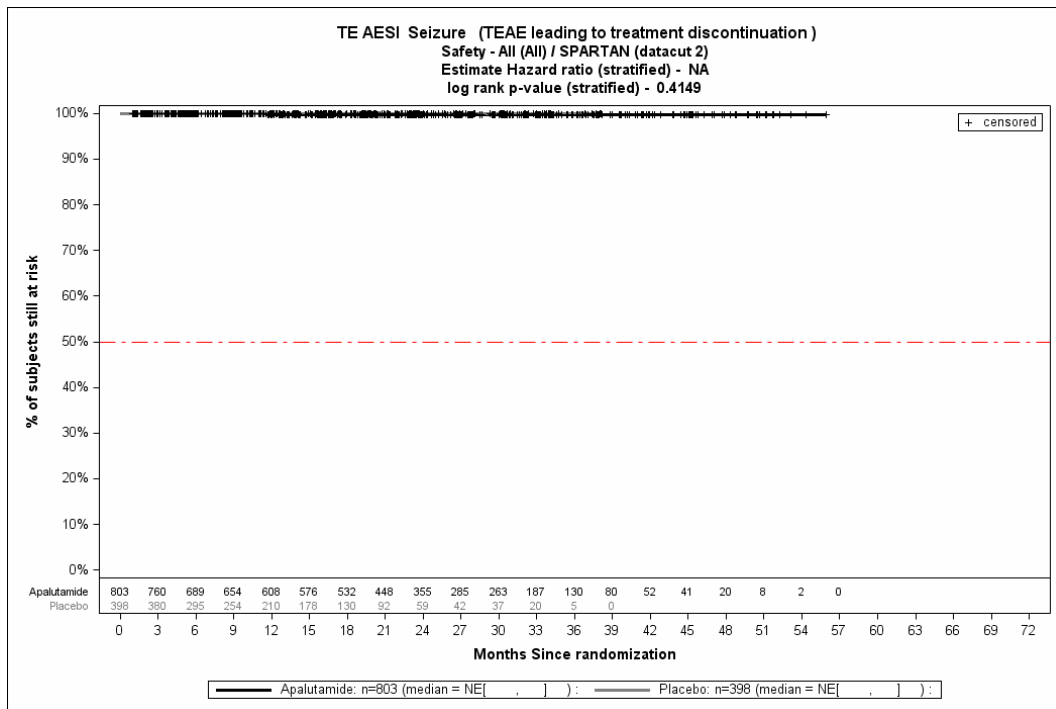


Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse
 Quelle: (3)

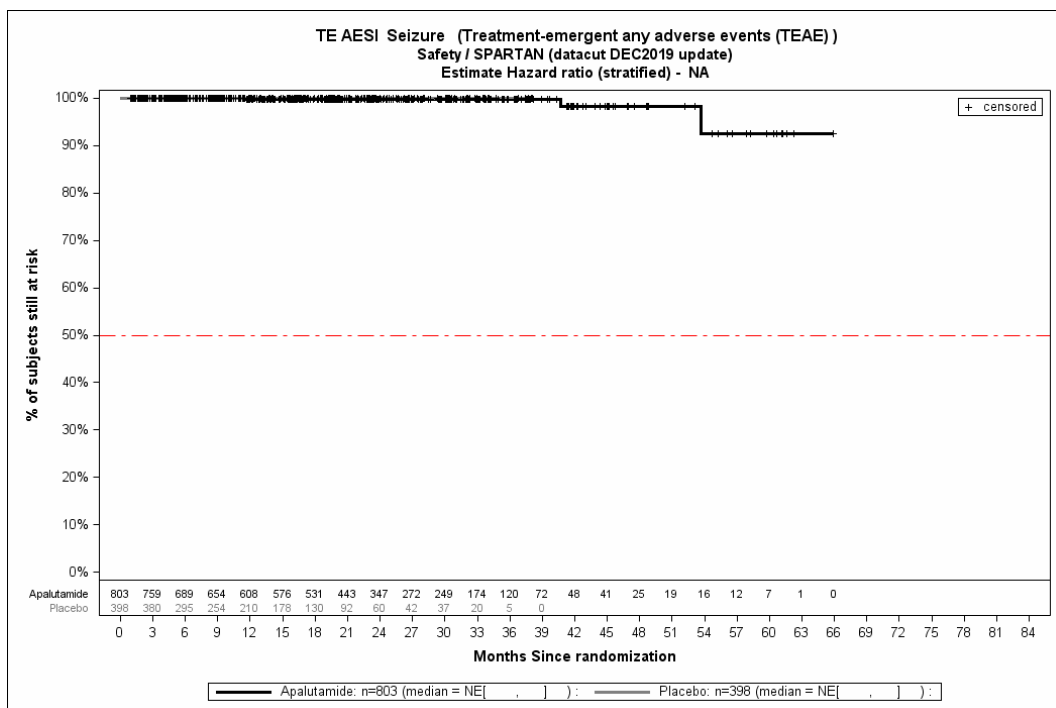


Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

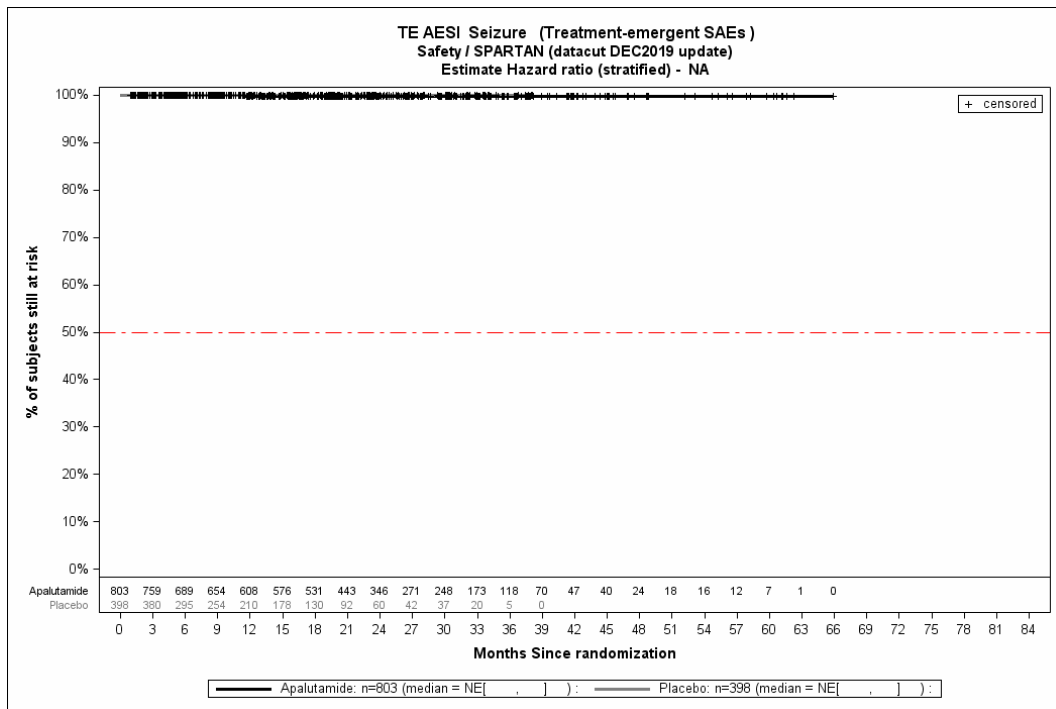


Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

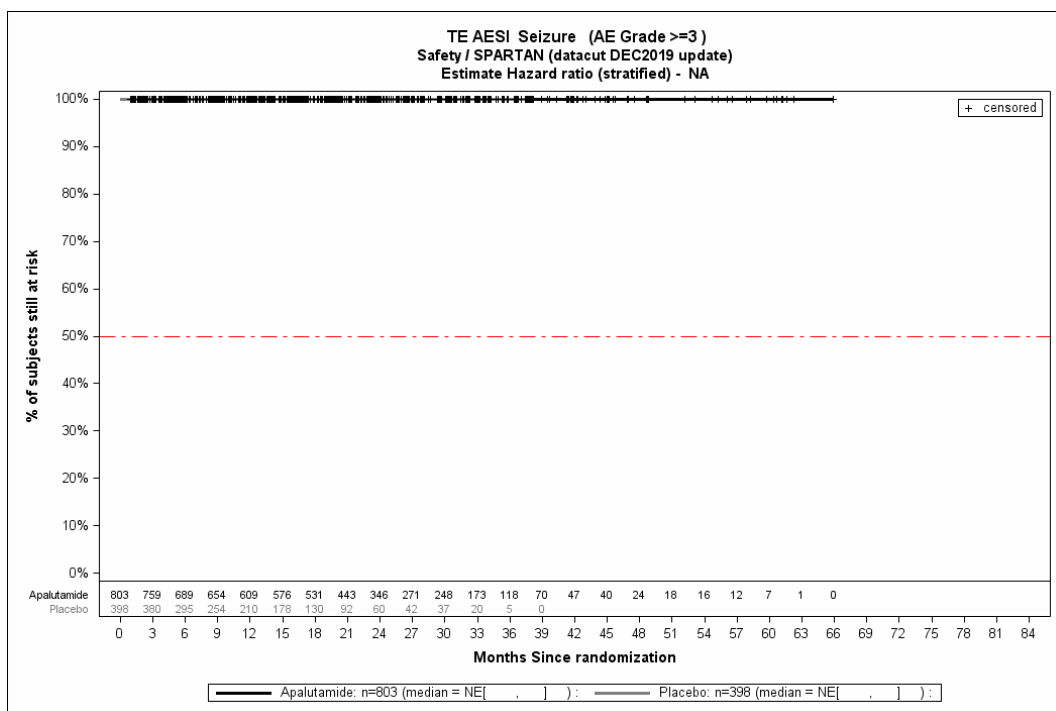


Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

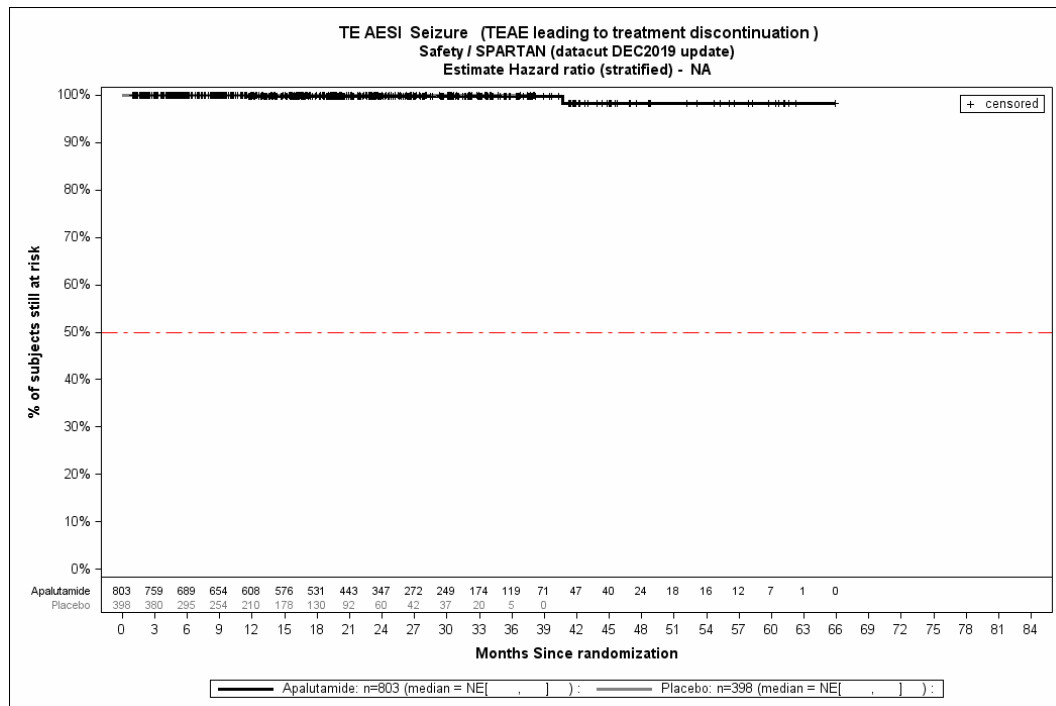


Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Jegliche UE – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Jegliche UE* im Behandlungsarm 65 Ereignisse (8,1 %) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (2,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,62 [1,73; 7,55] p=0,0006). Abbildung 4-311 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwerwiegende UE – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,1 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-312 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden

Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-313 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hypothyreose: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – primäre Analyse

Zur primären Analyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hypothyreose: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,1 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-314 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Jegliche UE – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Jegliche UE* im Behandlungsarm 79 Ereignisse (9,8 %) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (2,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,09 [1,97; 8,49] p=0,0002). Abbildung 4-315 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwerwiegende UE – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,1 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-316 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-317 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hypothyreose: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – zweite Interimsanalyse

Zur zweiten Interimsanalyse zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hypothyreose: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,1 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-318 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Jegliche UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Jegliche UE* im Behandlungsarm 79 Ereignisse (9,8 %) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (2,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,10 [1,98; 8,51]). Abbildung 4-319 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwerwiegende UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,1 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-320 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-321 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

UE von speziellem Interesse Hypothyreose: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von speziellem Interesse Hypothyreose: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,1 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 4-322 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

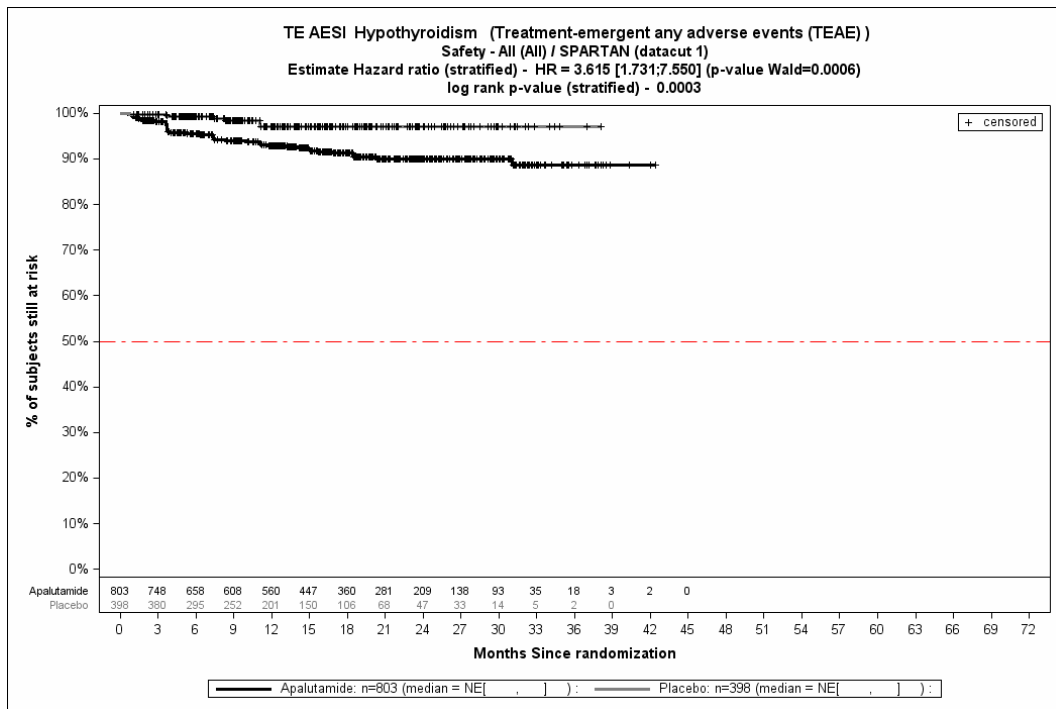


Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Jegliche UE aus SPARTAN – primäre Analyse

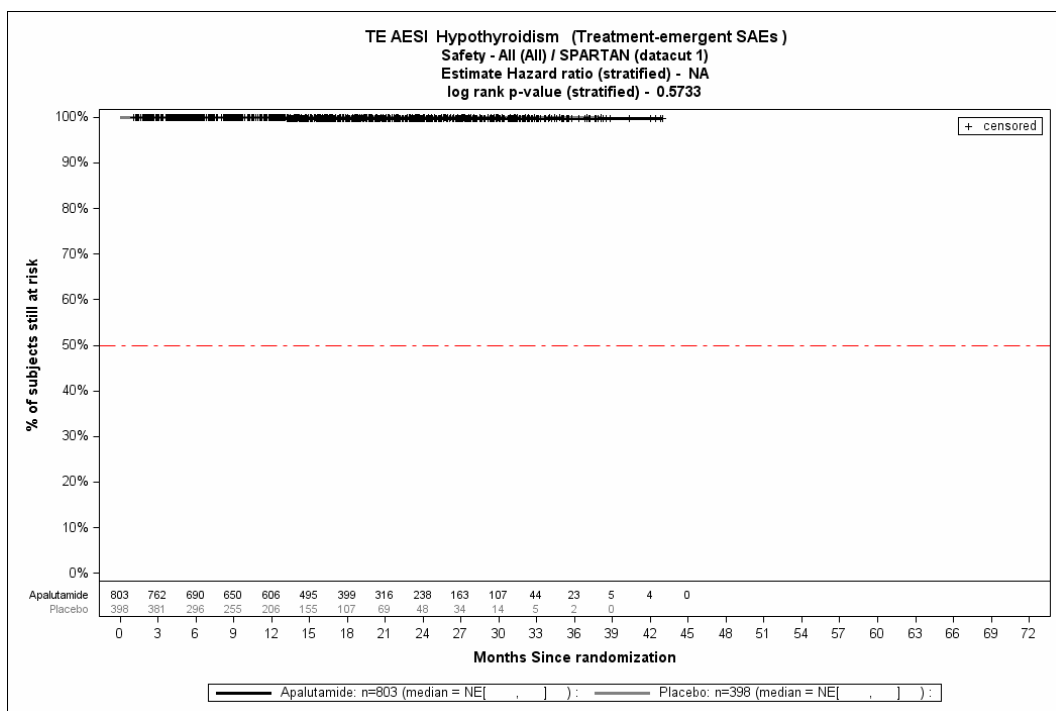


Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – primäre Analyse

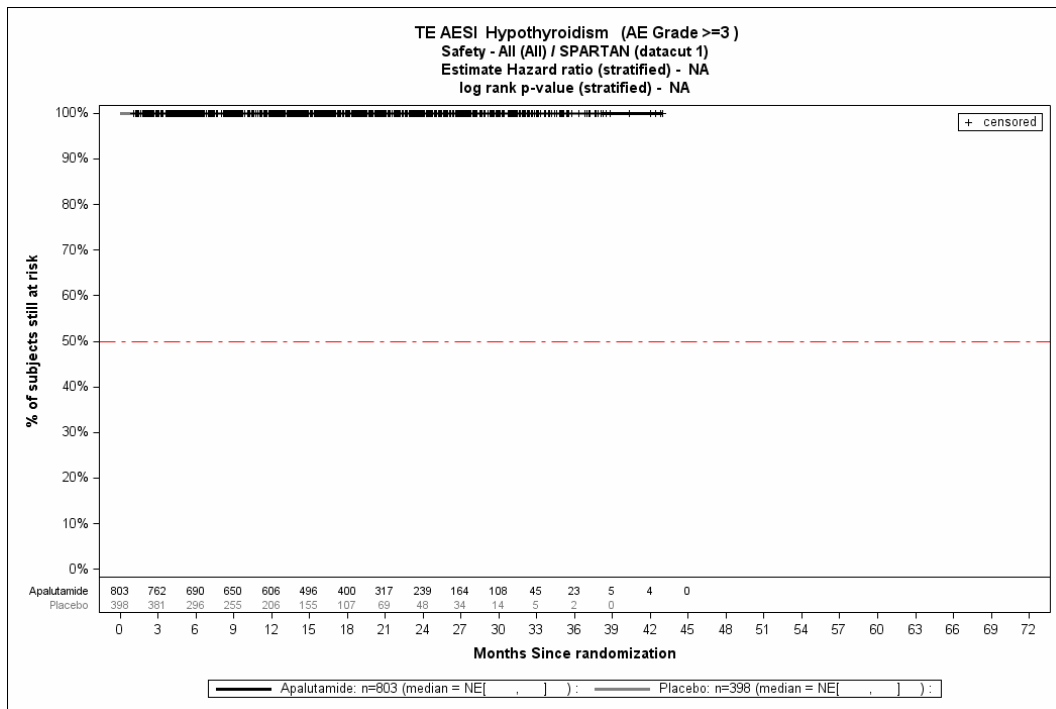


Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – primäre Analyse

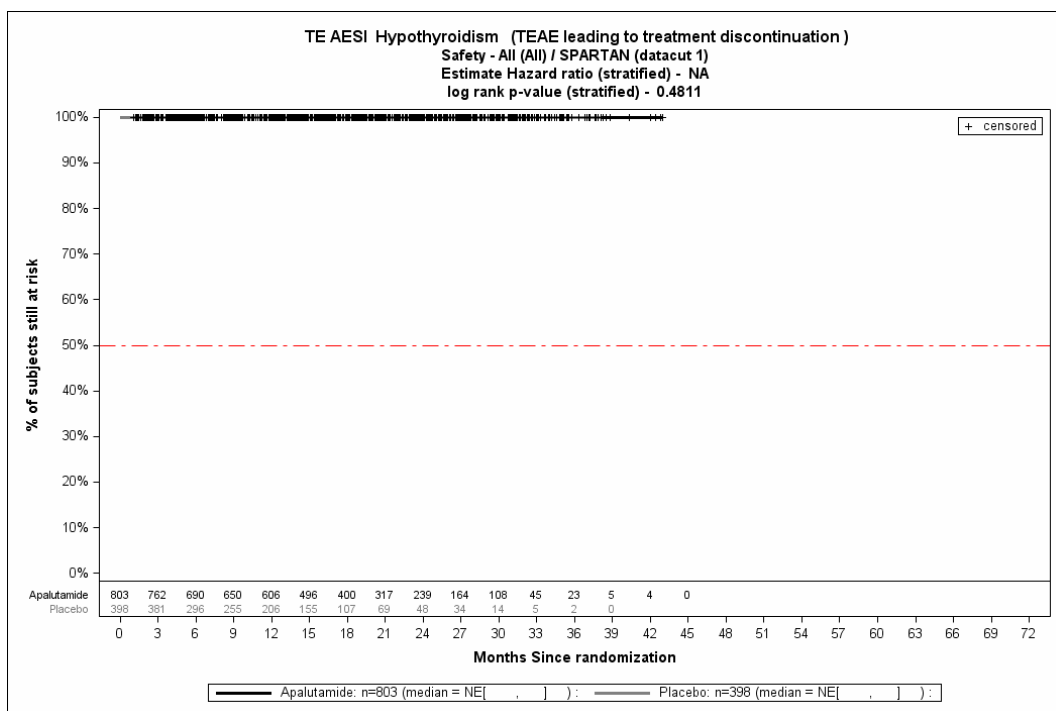


Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – primäre Analyse

Quelle: (2)

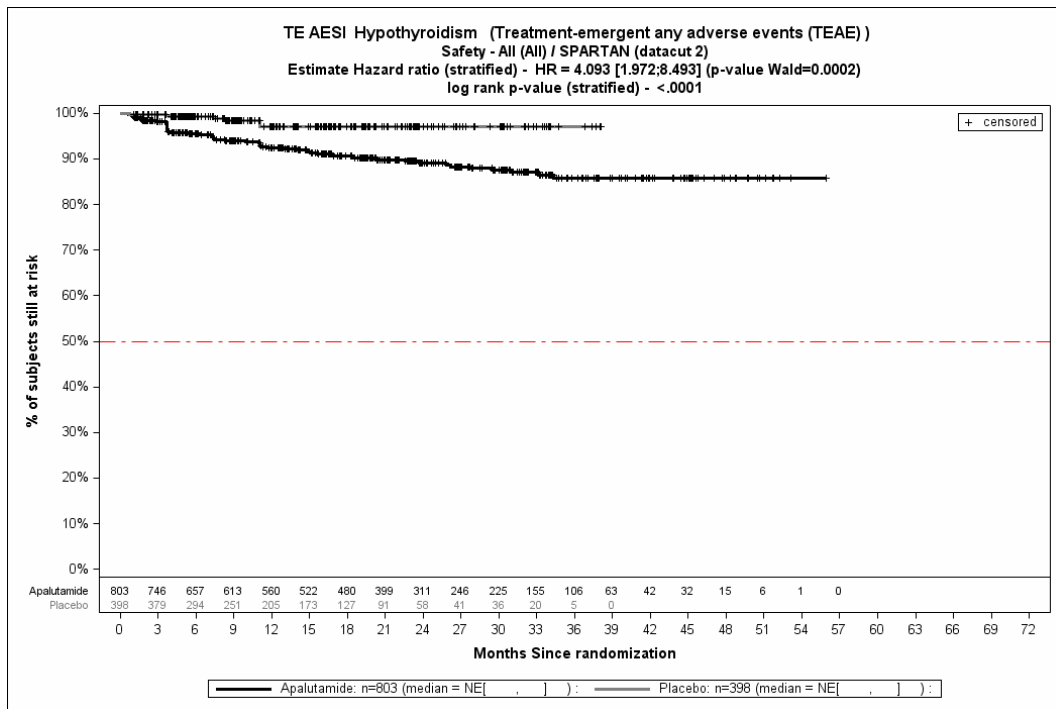


Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Jegliche UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

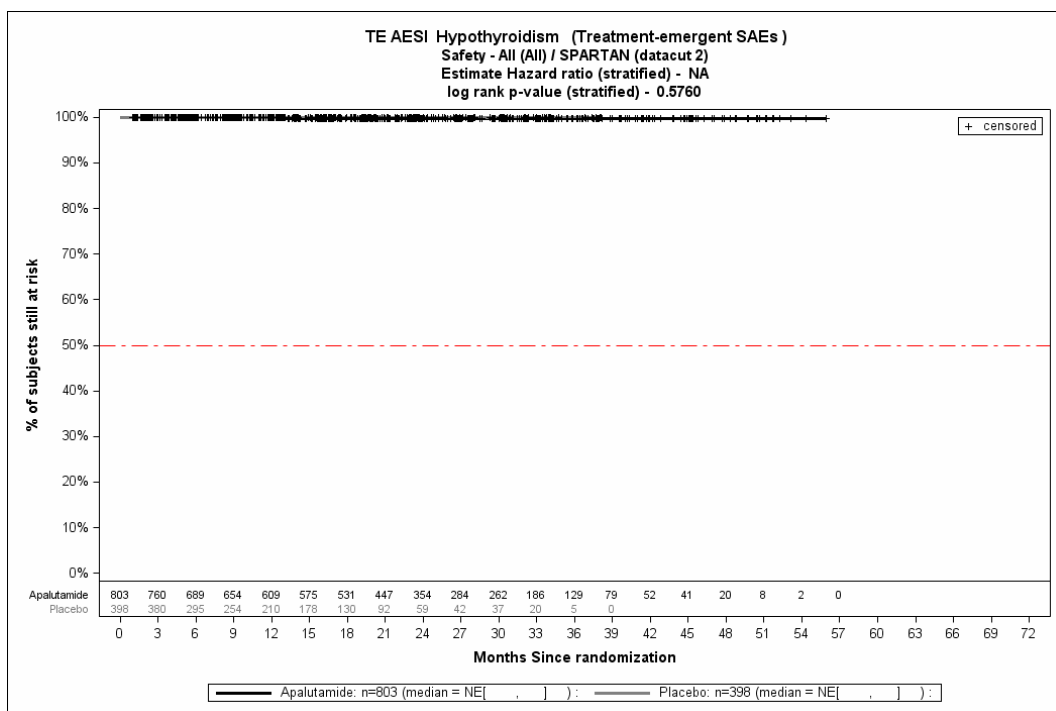


Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

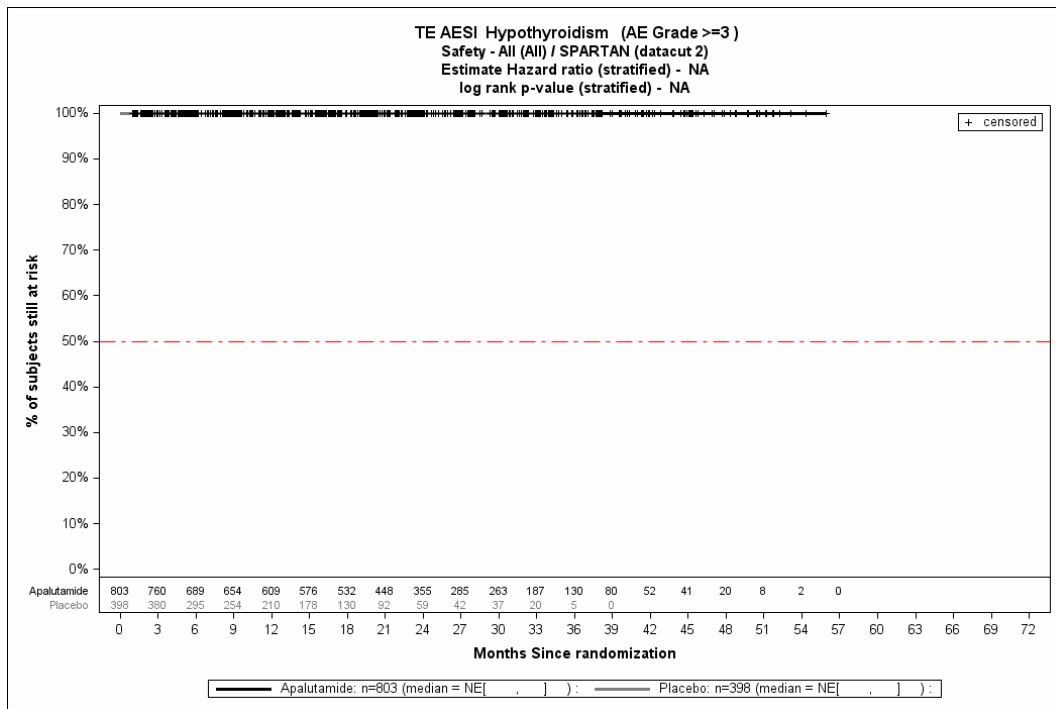


Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

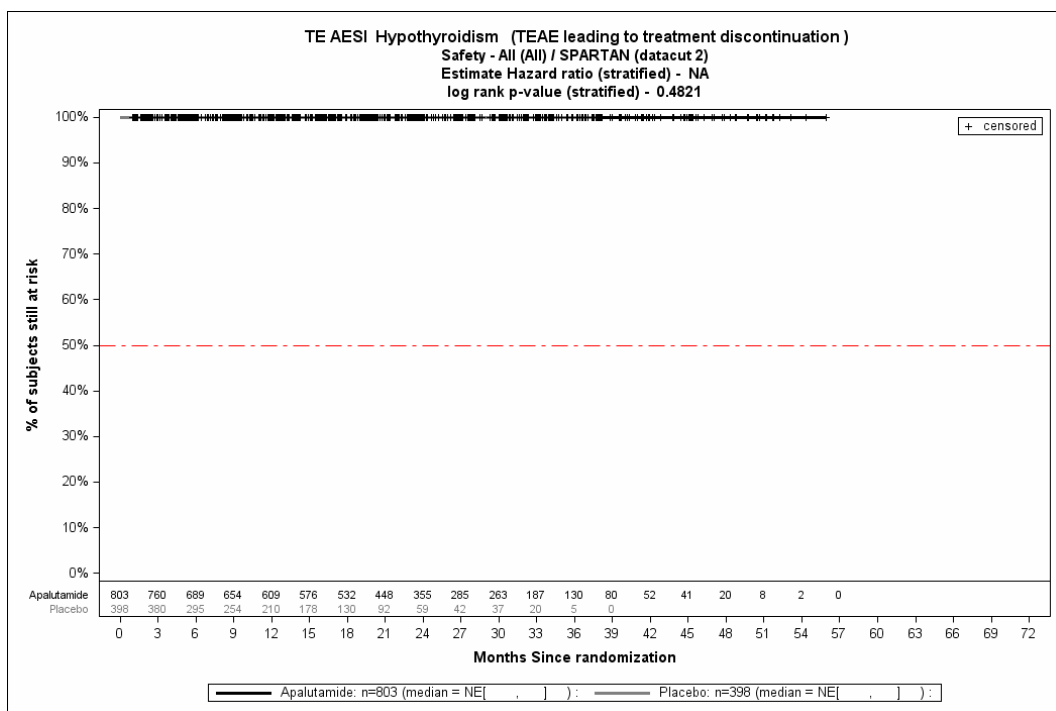


Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – zweite Interimsanalyse

Quelle: (3)

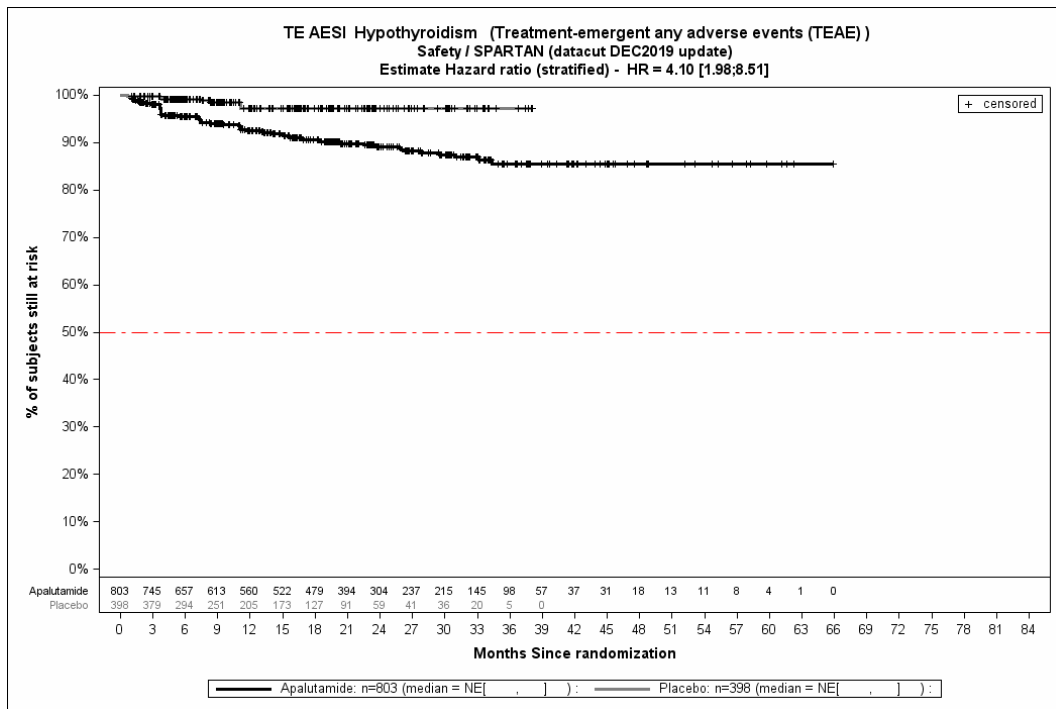


Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

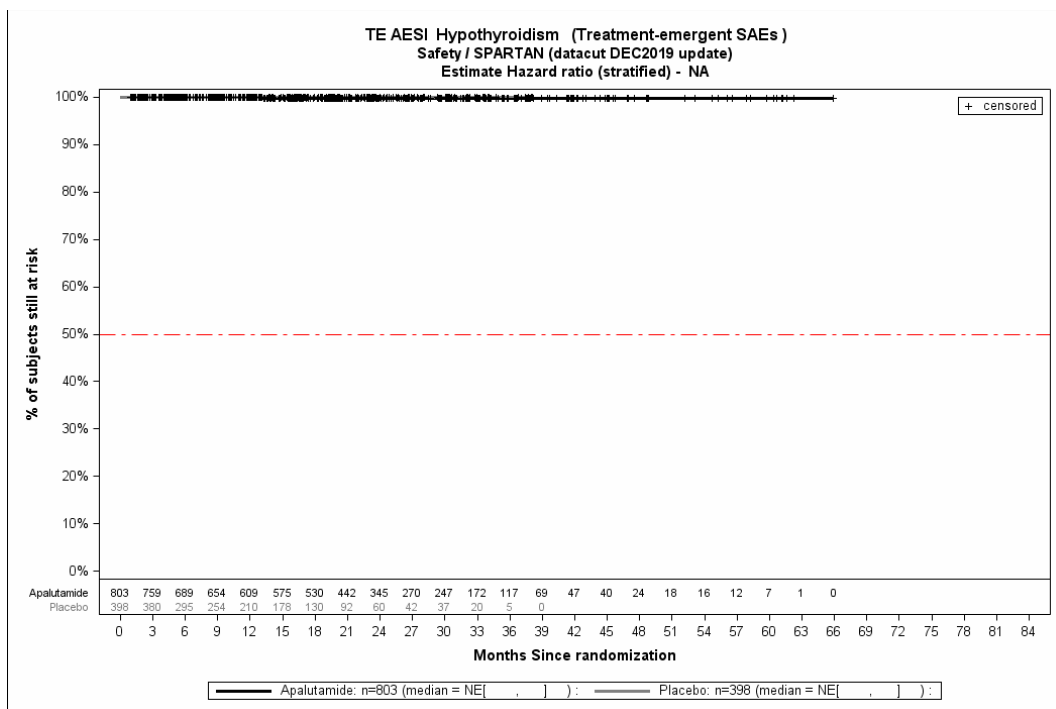


Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwerwiegende UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

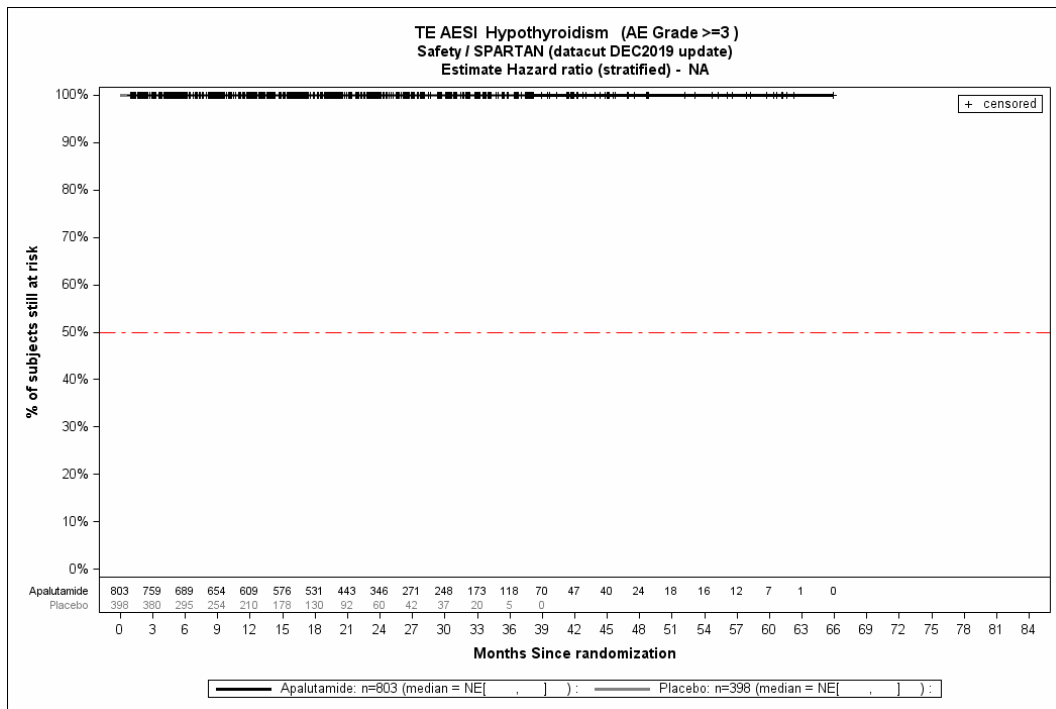


Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

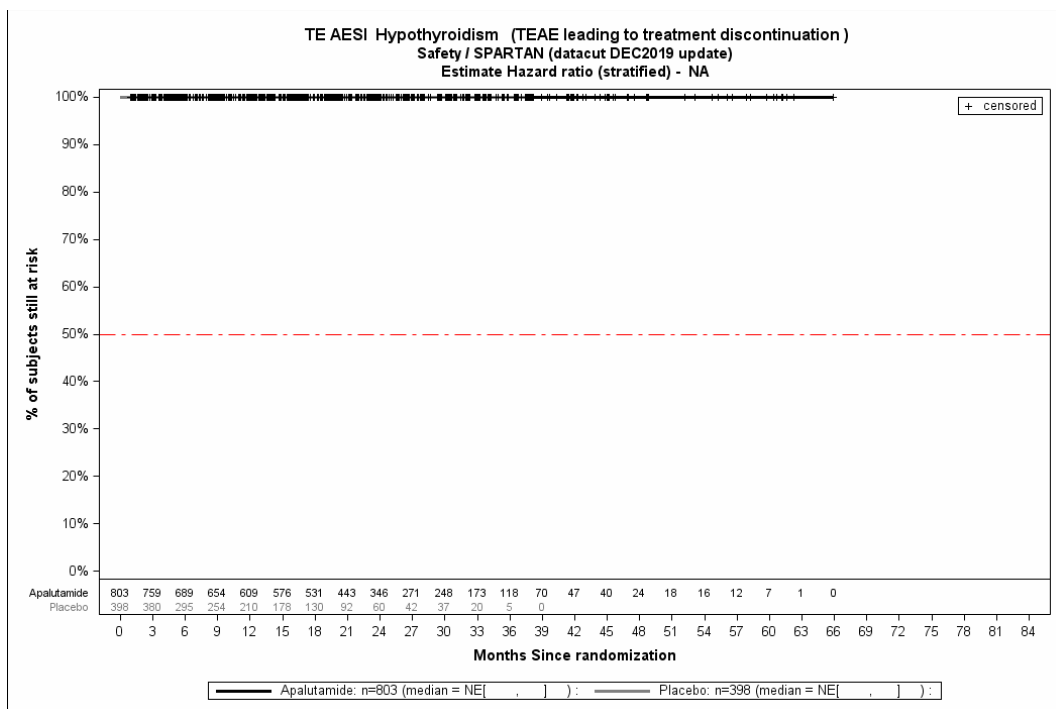


Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von speziellem Interesse Hypothyreose: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

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

Tabelle 4-103: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Abstammung	Region	Anzahl vorheriger Hormontherapien	ECOG Status zur Baseline	PSA-Wert zur Baseline	PSADT	Knochenhaltende Substanzen	Lokoregionäre Erkrankung
Studie									
SPARTAN									
<i>Mortalität</i>									
OS ^a	•	•	•	•	•	•	•	•	•
MFS (validiertes Surrogat)	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<i>Morbidität</i>									
TTM	○	○	○	○	○	○	○	○	○
rPFS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur symptomatischen Progression	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-Ansprechrage	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur PSA-Progression	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PFS2	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>									
FACT-P	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Verträglichkeit</i>									
Jegliche UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE)-Grad ≥3	○	○	○	○	○	○	○	○	○

UE die zum Therapieabbruch der Studienmediaktion führen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE von speziellem Interesse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Der primäre Endpunkt der Studie SPARTAN ist das Metastasenfreie Überleben (MFS), für welchen die a priori geplanten Subgruppen definiert und analysiert wurden. Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) gelten die gleichen a priori definierten Subgruppen, wie für den Endpunkt MFS. Für alle weiteren aufgeführten Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit wurden die gleichen Subgruppenanalysen post-hoc angewendet.</p>									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-104 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-104: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k. A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Folgende Subgruppen wurden im Studienprotokoll für OS und MFS präspezifiziert und werden in diesem Dossier für alle betrachteten Endpunkte analysiert:

- Alter (<65, 65 - <75, ≥ 75)
- Abstammung (Weiß, Schwarz, asiatische Herkunft, andere Herkunft)
- Region (Nord Amerika, Europa, Rest der Welt)
- Anzahl vorheriger Hormontherapien (1, ≥ 2, unbekannt)
- ECOG Status zur Baseline (0, 1)
- PSA-Wert zur Baseline (≤ Median, > Median)
- PSADT (≤ 6 Monate, > 6 Monate)
- Knochenerhaltende Substanzen (Ja, Nein)
- Lokoregionäre Erkrankung (N0, N1)

Die Trennpunkte wurden entsprechend der Definition im SAP der Studie SPARTAN gewählt. Zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Faktoren wurden Interaktionstests durchgeführt, für welche das Cox Proportional Hazard-Modell herangezogen wurde. Hierfür wurden Interaktionsterme zwischen der Therapievariablen und der Subgruppenvariablen im statistischen Modell berücksichtigt und die p-Werte der Interaktionsterme basierend auf einem *type III sum of squares* Test berechnet. Ein Niveau von $\alpha < 0,05$ des Interaktionstests wurde entsprechend den IQWiG-Methoden 5.0 als Beleg gewertet. Sofern in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt wurden ($p < 0,05$), werden die Ergebnisse auf Endpunktebene in den einzelnen Subgruppenkategorien dargestellt, verglichen und bewertet.

Im Folgenden wird die Darstellung der Subgruppenanalysen beschrieben. Da der G-BA für die erneute Nutzenbewertung einen Datenschnitt der Studie SPARTAN zum 1. Dezember 2019 beauftragt hat, werden für die Subgruppenanalysen im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse dieses Datenschnittes präsentiert, welcher auch zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Für die Darstellung der Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation in Abschnitt 4.3.1.3.1. Dabei ist bei den nachfolgenden Analysen zu berücksichtigen, dass klinische Studien nicht auf Subgruppenanalysen gepowert sind und daher das Problem der Multiplizität zu beachten ist. Das Problem der Multiplizität bedeutet, dass aufgrund der Testung einer Vielzahl von statistischen Hypothesen eine gewisse Anzahl bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führen kann. Dieses Problem ist bei der Durchführung der großen Anzahl an Interaktionstests gegeben und ist daher bei der Interpretation der Ergebnisse zu bedenken. Des Weiteren muss bei der Interpretation ebenfalls beachtet werden, dass innerhalb der Subgruppen zum Teil sehr kleine Fallzahlen auftreten. Daher werden im Anschluss für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet. In Anhang 4-H und Anhang 4-I werden zusätzlich zu den in diesem Abschnitt präsentierten Subgruppen für die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte als auch für die Hauptkategorien der Verträglichkeit alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Für die Subgruppenanalysen der SOC und PT werden Subgruppenanalysen durchgeführt, sofern für die SOC und PT auf Gesamtpopulationsebene ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt.

4.3.1.3.2.1.1 Subgruppenauswertung Mortalität

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunkten OS sind im Folgenden – sofern möglich – für den Dezember Datenschnitt dargestellt. Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$), die detaillierten Ergebnisse berichtet, sofern die unter Abschnitt 4.3.1.3.2 definierten Schwellenwerte überschritten werden.

Tabelle 4-105: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Mortalität und den Endpunkt OS aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Subgruppen	Endpunkt	OS ^{a, b}
Alter (<65 vs. 65 - <75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)		0,0202
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Abstammung)		0,6197
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)		0,3760
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. unbekannt)		0,9955
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)		0,2353
PSA-Wert zur Baseline (≤ Median vs. > Median)		0,9209
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)		0,2781
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)		0,3068
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)		0,0699
<p>ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, Ex-US: Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung, OS=Gesamtüberleben, PSADT=PSA-Verdopplungszeit, US=US regulatorische Leitlinien der Zensierung</p> <p>a: ITT-Population.</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde.</p> <p>Quelle: (4)</p>		

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

Tabelle 4-106: Detaillierte Subgruppenauswertung für OS mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c
OS, Subgruppe: Alter					
<65	16/106 (15,1)	NA [NA; NA]	14/43 (32,6)	NA [39,26; NA]	0,31 [0,15; 0,65]
65 - <75	98/307 (31,9)	66,10 [65,05; NA]	51/169 (30,2)	67,38 [58,61; NA]	1,00 [0,71; 1,41]
≥ 75	147/393 (37,4)	57,82 [53,06; 61,96]	84/189 (44,4)	49,94 [45,21; 59,89]	0,76 [0,58; 1,00]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht OS=Gesamtüberleben a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)					

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Mortalität – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt OS in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0202. In der Kategorie <65 zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,31 [0,15; 0,65]). In der Kategorie 65 - <75 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,71; 1,41]). In der Kategorie ≥ 75 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,58; 1,00]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-323 und Abbildung 4-325.

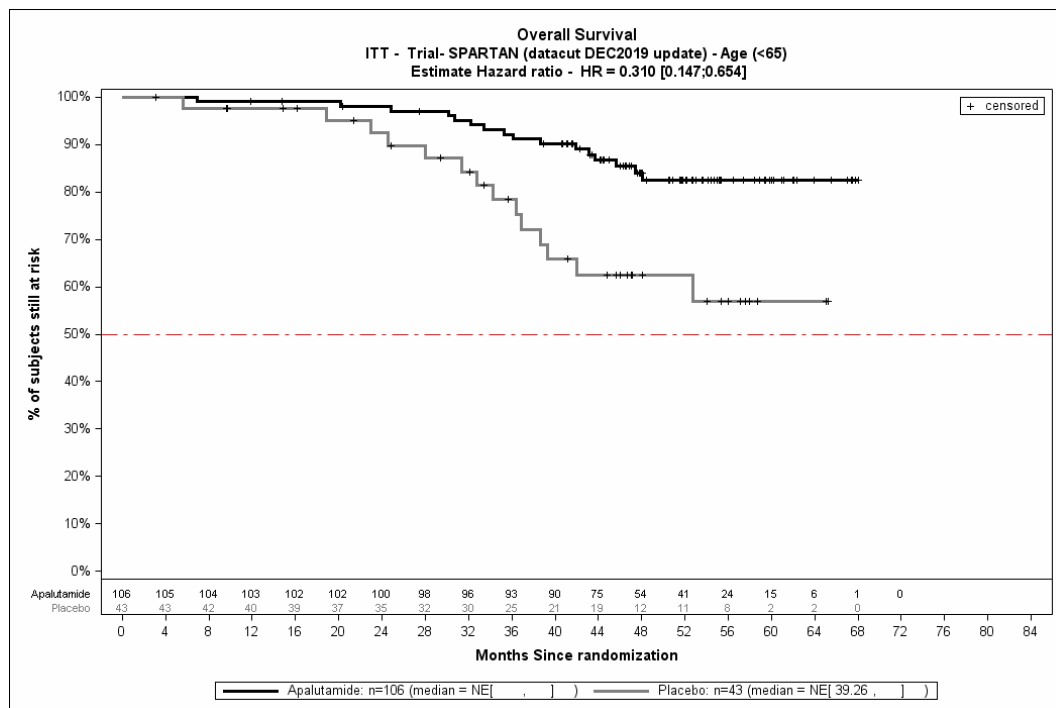


Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS: Subgruppe Alter, Kategorie <65 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

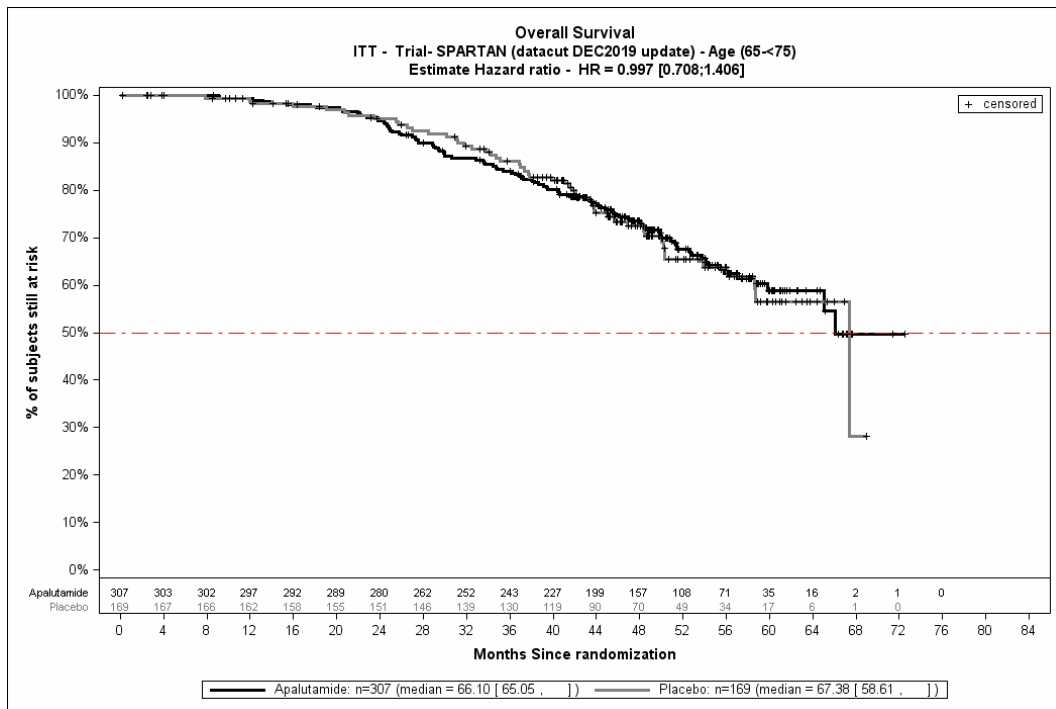


Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS: Subgruppe Alter, Kategorie 65 - <75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

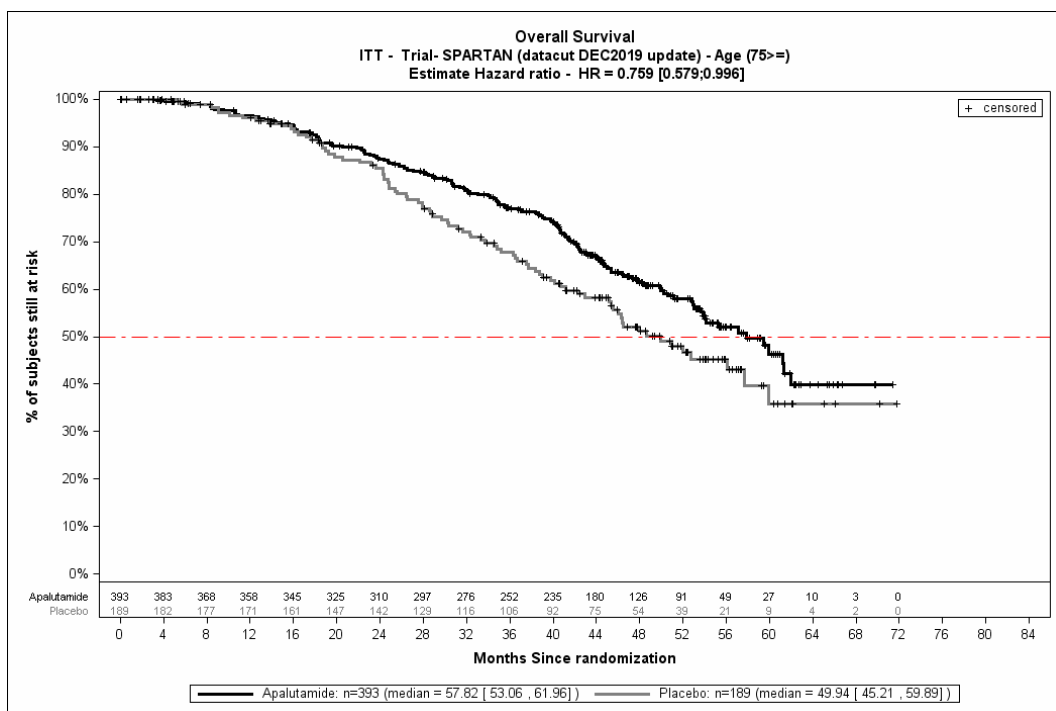


Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS: Subgruppe Alter, Kategorie ≥ 75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

4.3.1.3.2.1.2 Subgruppenauswertung Morbidität

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunkten *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie*, *EQ-5D-VAS* sowie *PFS2* sind im Folgenden für den Dezember Datenschnitt dargestellt. Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$), die detaillierten Ergebnisse berichtet, sofern die unter 4.3.1.3.2 definierten Schwellenwerte überschritten werden.

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

Tabelle 4-107: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und die Endpunkte Zeit bis zur symptomatischen Progression, Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen und EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verbesserung: MID 7 Punkte und MID 10 Punkte) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Subgruppen \ Endpunkt	Zeit bis zur symptomatischen Progression ^{a, b}	Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie ^{a, b}	EQ-5D VAS ^{a, b}	
			Zeit bis Verbesserung: MID 7 Punkte	Zeit bis Verbesserung: MID 10 Punkte
Alter (<65 vs. $65 - <75$ vs. ≥ 75)	0,6397	0,2557	0,8513	0,8332
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,0853	0,6130	0,2376	0,2923
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,0345	0,0047	0,0482	0,0453
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,4311	0,8131	0,7423	0,4306
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,1368	0,0230	0,6111	0,2698
PSA-Wert zur Baseline (\leq Median vs. $>$ Median)	0,9169	0,5460	0,7476	0,5606
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	0,0137	0,9574	0,1246	0,2844
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,4124	0,4681	0,0631	0,0392
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,3746	0,1655	0,2112	0,4428

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

Subgruppen \ Endpunkt	Zeit bis zur symptomatischen Progression ^{a, b}	Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie ^{a, b}	EQ-5D VAS ^{a, b}	
			Zeit bis Verbesserung: MID 7 Punkte	Zeit bis Verbesserung: MID 10 Punkte
<p>MID=Minimale klinische Relevanzschwelle, PFS2=Zweites Progressionsfreies Überleben, VAS=Visuelle Analogskala</p> <p>a: ITT-Population.</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (\leq 6 Monate vs. $>$ 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde.</p> <p>Quelle: (4)</p>				

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

Tabelle 4-108: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und die Endpunkte EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung: MID 7 Punkte und MID 10 Punkte) und PFS2 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Subgruppen \ Endpunkt	EQ-5D VAS ^{a, b}		PFS2 ^{a, b}
	Zeit bis Verschlechterung: MID 7 Punkte	Zeit bis Verschlechterung: MID 10 Punkte	
Alter (<65 vs. 65 - <75 vs. ≥ 75)	0,8459	0,9882	0,0028
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,1234	0,2991	0,9413
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,2794	0,4364	0,5036
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,9119	0,9794	0,9800
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,1781	0,0727	0,1275
PSA-Wert zur Baseline (≤ Median vs. > Median)	0,6348	0,5583	0,2251
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	0,8516	0,9488	0,2824
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,7014	0,5005	0,8378
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,2181	0,0700	0,3126
MID=Minimale klinische Relevanzschwelle, PFS2=Zweites Progressionsfreies Überleben, VAS=Visuelle Analogskala a: ITT-Population. b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde. Quelle: (4)			

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

Tabelle 4-109: Detaillierte Subgruppenauswertung für Zeit bis zur symptomatischen Progression mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: Region					
Nordamerika	55/285 (19,3)	NA [NA; NA]	25/134 (18,7)	NA [NA; NA]	0,91 [0,56; 1,46]
Europa	70/395 (17,7)	NA [NA; NA]	65/204 (31,9)	NA [52,01; NA]	0,43 [0,30; 0,60]
Rest der Welt	24/126 (19,0)	NA [59,56; NA]	12/63 (19,0)	NA [44,48; NA]	0,79 [0,38; 1,65]
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: PSA-Verdopplungszeit					
≤ 6 Monate	118/576 (20,5)	NA [NA; NA]	68/284 (23,9)	NA [NA; NA]	0,71 [0,52; 0,95]
> 6 Monate	31/230 (13,5)	NA [NA; NA]	34/117 (29,1)	NA [52,01; NA]	0,34 [0,21; 0,56]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata Spezifisches Antigen					
a: ITT-Population					
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.					
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).					
Quelle: (4)					

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

Tabelle 4-110: Detaillierte Subgruppenauswertung für Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Region					
Nordamerika	60/285 (21,1)	NA [NA; NA]	23/134 (17,2)	NA [58,81; NA]	1,17 [0,72; 1,89]
Europa	67/395 (17,0)	NA [64,53; NA]	62/204 (30,4)	NA [52,01; NA]	0,43 [0,30; 0,61]
Rest der Welt	22/126 (17,5)	NA [60,29; NA]	15/63 (23,8)	NA [48,59; NA]	0,55 [0,28; 1,07]
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline					
0	137/623 (22,0)	NA [64,53; NA]	82/311 (26,4)	NA [58,81; NA]	0,70 [0,533; 0,92]
1	12/183 (6,6)	NA [NA; NA]	18/89 (20,2)	NA [52,01; NA]	0,24 [0,11; 0,52]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group					
a: ITT-Population					
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.					
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).					
Quelle: (4)					

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

Tabelle 4-111: Detaillierte Subgruppenauswertung für EQ-5D VAS mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 7, Subgruppe: Region								
Nordamerika	131/285 (46,0)	25,79 [11,04; NA]	56/134 (41,8)	NA [7,49; NA]	1,18 [0,78; 1,79]	1,09 [0,87; 1,38]	4,00 [-6,20; 14,20]	1,02 [0,74; 1,41]
Europa	201/395 (50,9)	18,69 [11,07; 47,87]	73/204 (35,8)	36,99 [36,99; NA]	1,85 [1,30; 2,62]	1,41 [1,15; 1,73]	14,80 [6,60; 23,00]	1,32 [1,00; 1,73]
Rest der Welt	61/126 (48,4)	12,91 [5,55; NA]	37/63 (58,7)	3,71 [1,91; NA]	0,68 [0,37; 1,26]	0,84 [0,64; 1,10]	-9,70 [-24,90; 5,50]	0,75 [0,49; 1,16]
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 10, Subgruppe: Region								
Nordamerika	110/285 (38,6)	NA [44,35; NA]	47/134 (35,1)	NA [NA; NA]	1,16 [0,75; 1,78]	1,10 [0,83; 1,44]	3,40 [-6,50; 13,20]	0,94 [0,66; 1,33]
Europa	168/395 (42,5)	NA [40,51; NA]	62/204 (30,4)	36,99 [36,99; NA]	1,69 [1,18; 2,42]	1,40 [1,11; 1,77]	12,20 [4,20; 20,30]	1,32 [0,98; 1,78]
Rest der Welt	56/126 (44,4)	NA [7,13; NA]	36/63 (57,1)	5,58 [2,83; NA]	0,62 [0,33; 1,14]	0,79 [0,59; 1,05]	-12,20 [-27,50; 3,10]	0,71 [0,46; 1,10]
EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 10, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	18/82 (22,0)	NA [NA; NA]	14/39 (35,9)	NA [3,84; NA]	0,51 [0,22; 1,18]	0,62 [0,34; 1,11]	-13,70 [-31,30; 3,80]	0,50 [0,25; 1,03]
Nein	316/724 (43,6)	NA [29,47; NA]	131/362 (36,2)	36,99 [36,99; NA]	1,36 [1,05; 1,77]	1,21 [1,03; 1,42]	7,50 [1,30; 13,60]	1,11 [0,90; 1,36]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-112: Detaillierte Subgruppenauswertung für PFS2 mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c
PFS2, Subgruppe: Alter					
<65	26/106 (24,5)	NA [58,58; NA]	20/43 (46,5)	31,41 [21,03; 53,26]	0,20 [0,11; 0,38]
65 - <75	123/307 (40,1)	54,80 [51,61; NA]	70/169 (41,4)	45,67 [39,46; 54,08]	0,67 [0,49; 0,90]
≥ 75	158/393 (40,2)	52,96 [47,70; 59,56]	91/189 (48,1)	39,29 [32,39; 45,21]	0,60 [0,46; 0,78]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PFS2=Zweites Progressionsfreies Überleben					
a: ITT-Population					
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.					
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).					
Quelle: (4)					

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zur symptomatischen Progression – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0345. In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,56; 1,46]). In der Kategorie Europa zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,30; 0,60]). In der Kategorie Rest der Welt zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,38; 1,65]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Verdopplungszeit* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0137. In der Kategorie ≤ 6 Monate zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,71 [0,52; 0,95]). In der Kategorie > 6 Monate zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,34 [0,21; 0,56]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-326 bis Abbildung 4-330.

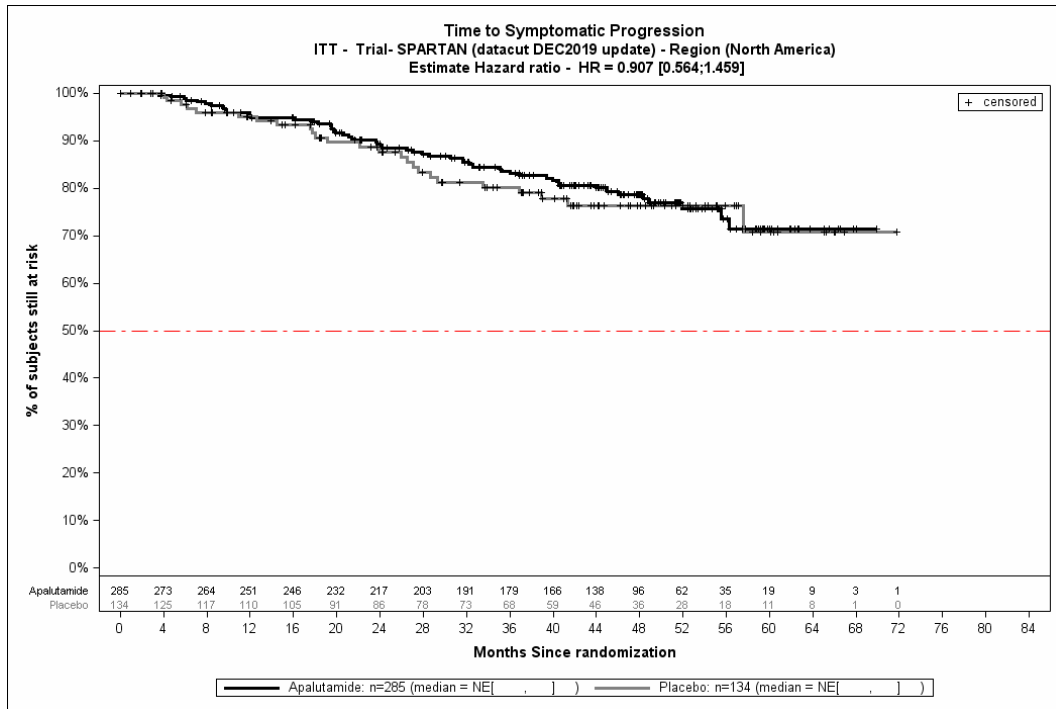


Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression: Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

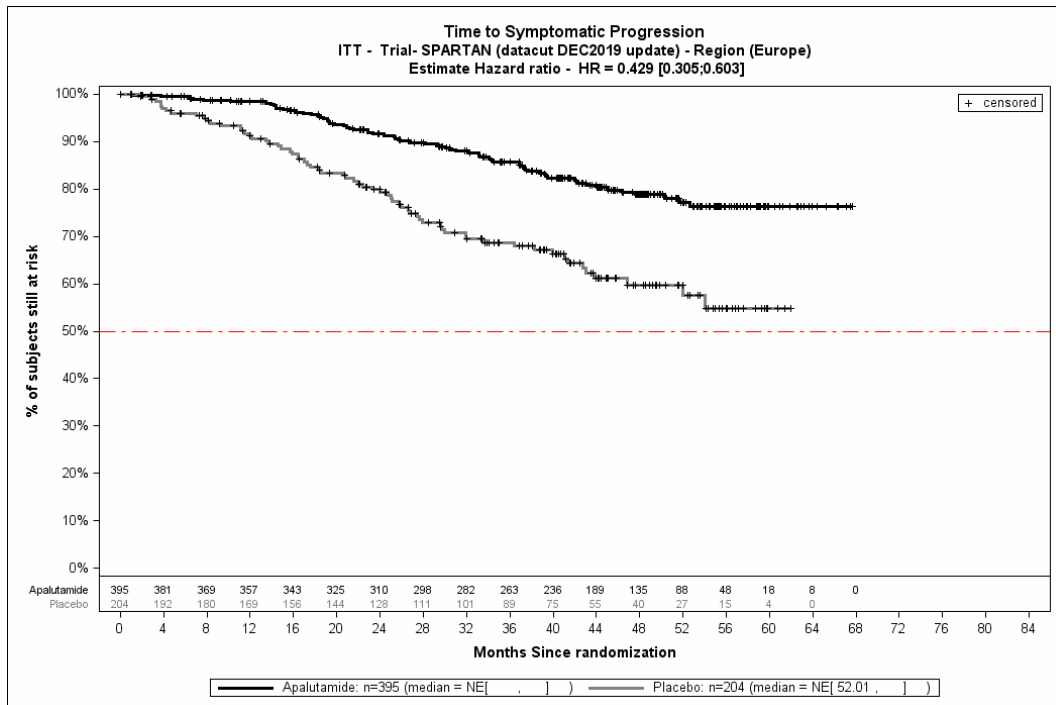


Abbildung 4-327: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression: Subgruppe Region, Kategorie Europa aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

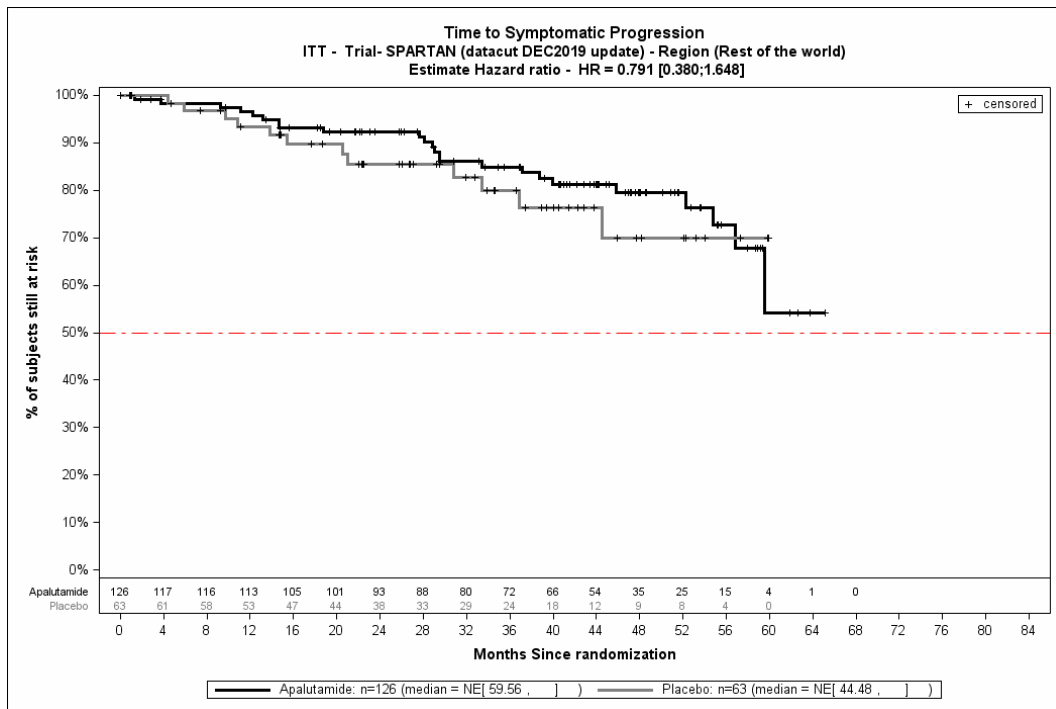


Abbildung 4-328: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression: Subgruppe Region, Kategorie Rest der Welt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

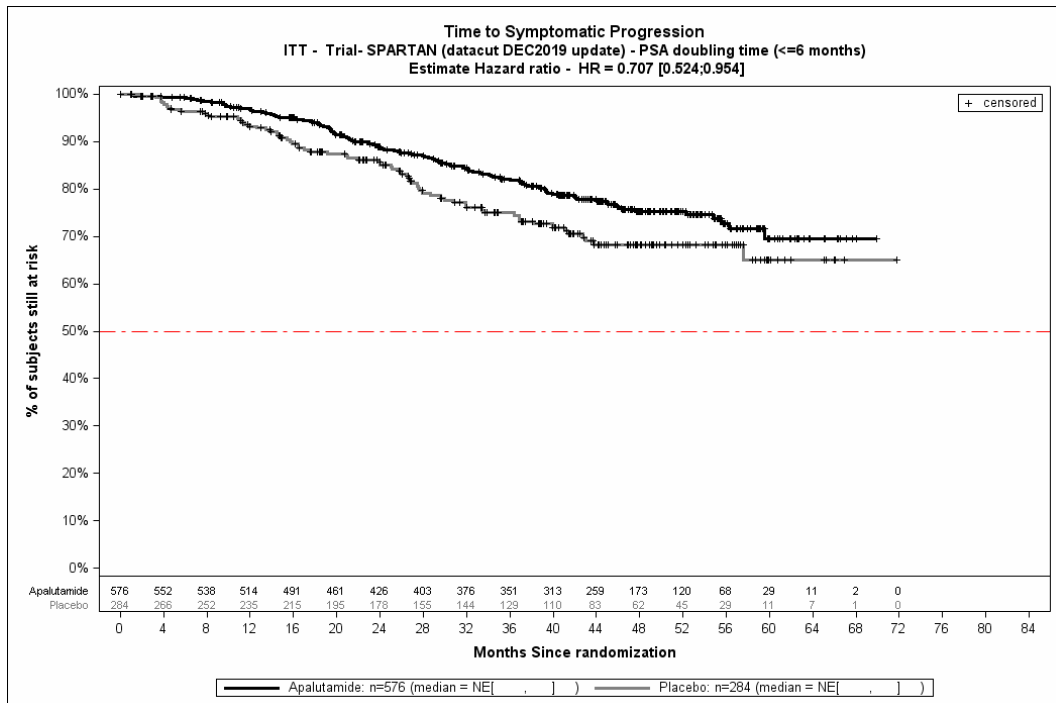


Abbildung 4-329: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie ≤ 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

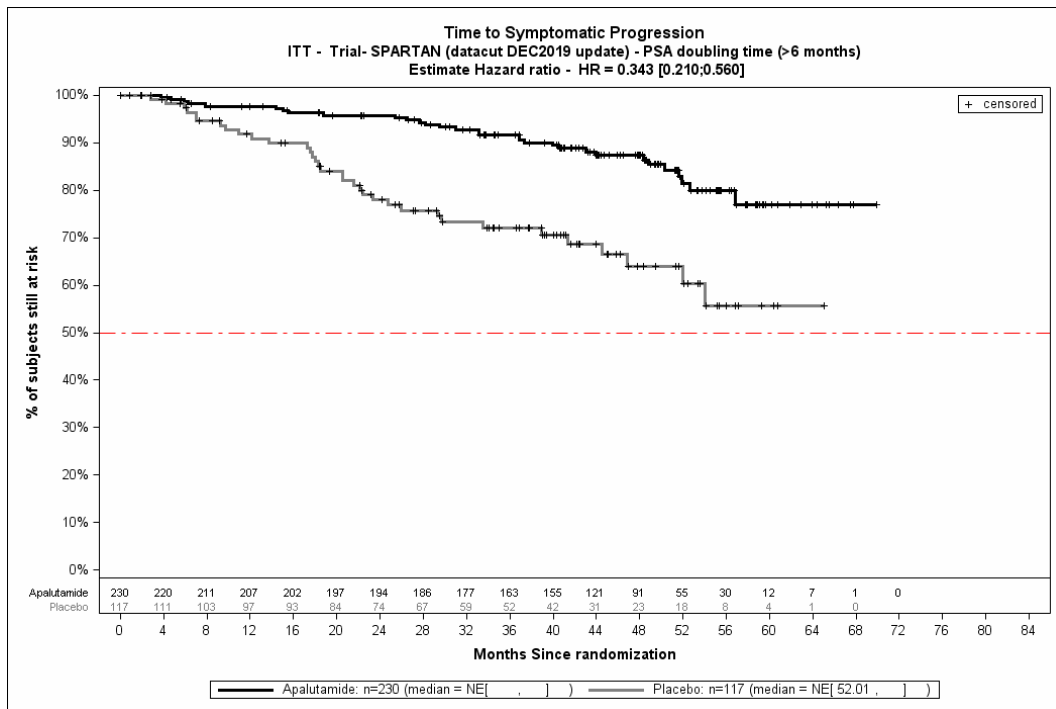


Abbildung 4-330: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie > 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0047. In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,72; 1,89]). In der Kategorie Europa zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,30; 0,61]). In der Kategorie Rest der Welt zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,55 [0,28; 1,07]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* in der Analyse der Subgruppe *ECOG Status zur Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0230. In der Kategorie 0 zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,70 [0,53; 0,92]). In der Kategorie 1 zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,24 [0,11; 0,52]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-331 bis Abbildung 4-335.

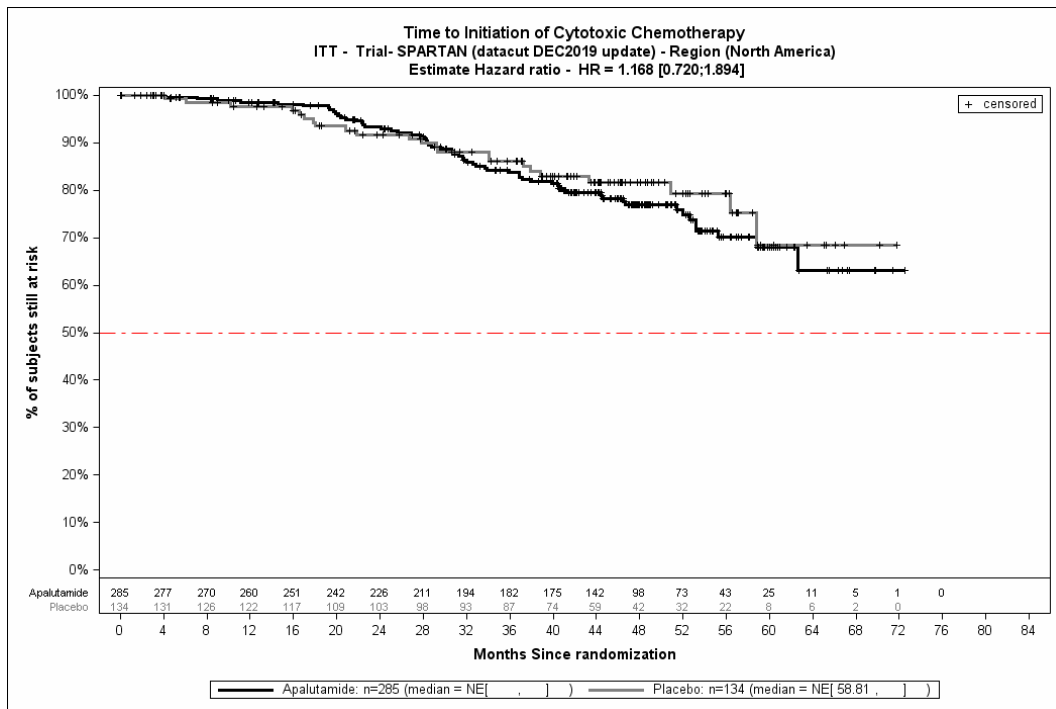


Abbildung 4-331: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie: Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

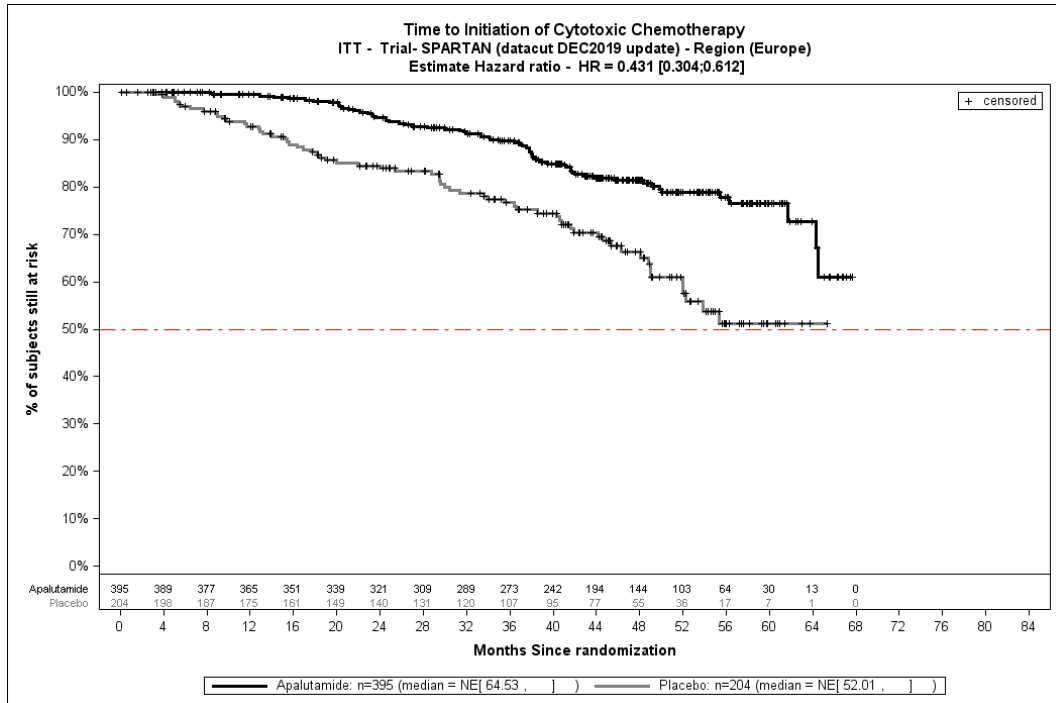


Abbildung 4-332: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie: Subgruppe Region, Kategorie Europa aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

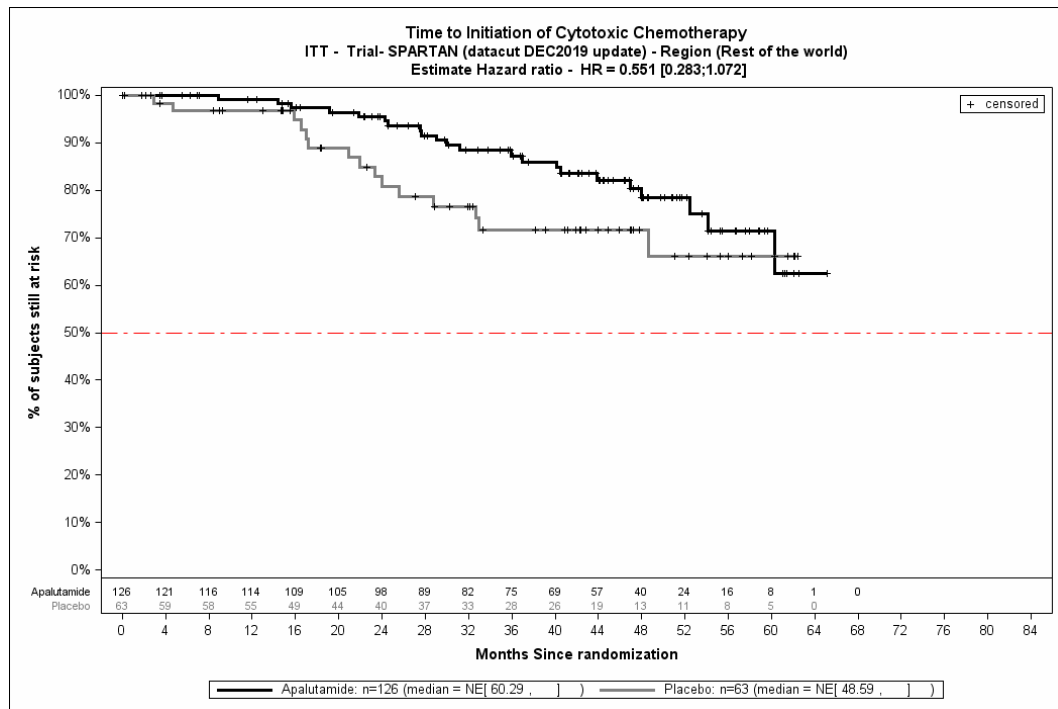


Abbildung 4-333: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie: Subgruppe Region, Kategorie Rest der Welt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

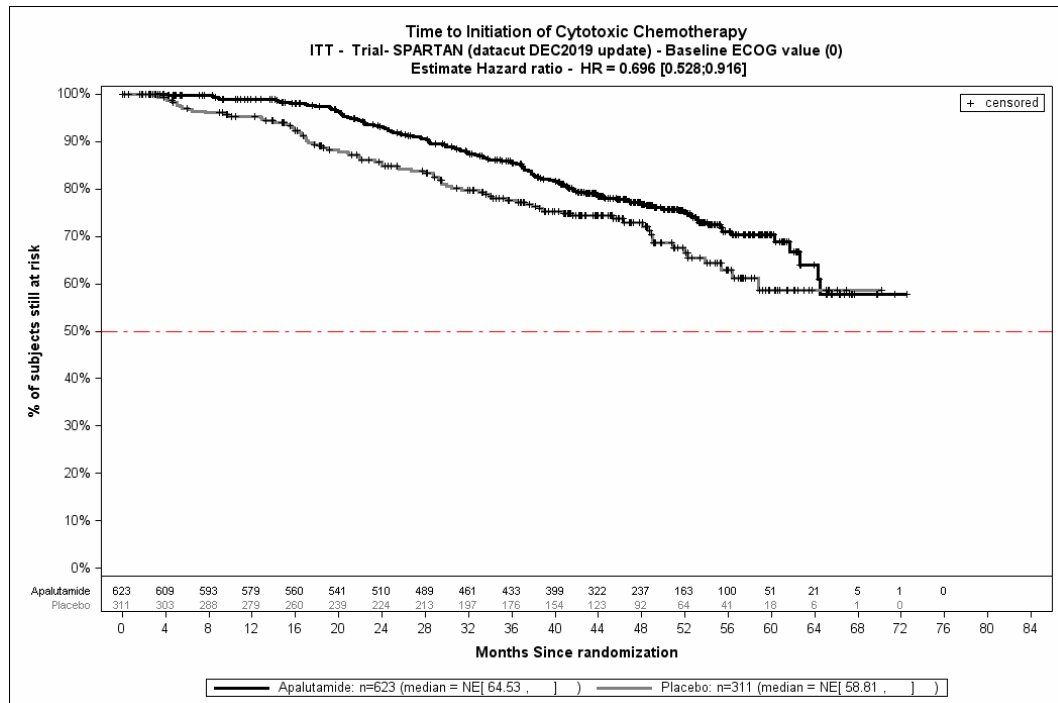


Abbildung 4-334: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie: Subgruppe ECOG Status zur Baseline, Kategorie 0 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

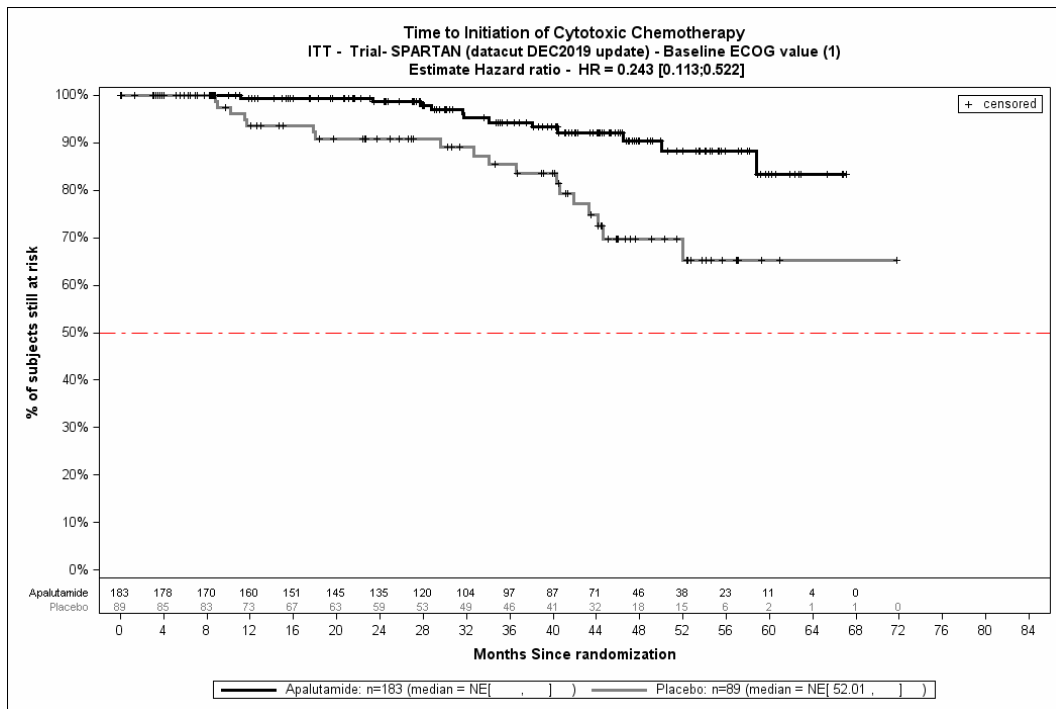


Abbildung 4-335: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie: Subgruppe ECOG Status zur Baseline, Kategorie 1 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Morbidität: EQ-5D VAS – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 7* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0482. In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,74; 1,41]). In der Kategorie Europa zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,32 [1,00; 1,73]). In der Kategorie Rest der Welt zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,75 [0,49; 1,16]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 10* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0453. In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,66; 1,33]). In der Kategorie Europa zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,32 [0,98; 1,78]). In der Kategorie Rest der Welt zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,71 [0,46; 1,10]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 10* in der Analyse der Subgruppe *Knochenhaltende Substanzen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0392. In der Kategorie Ja zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,50 [0,25; 1,03]). In der Kategorie Nein zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,90; 1,36]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MID 7* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verschlechterung \geq MID 10* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-336 bis Abbildung 4-343.

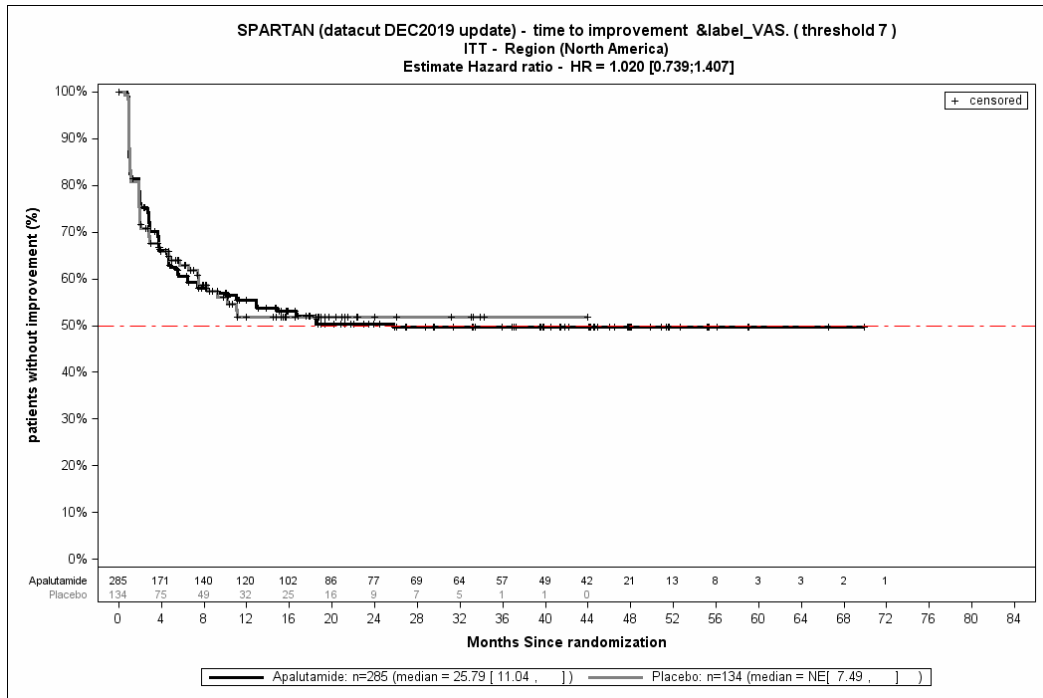


Abbildung 4-336: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 7: Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

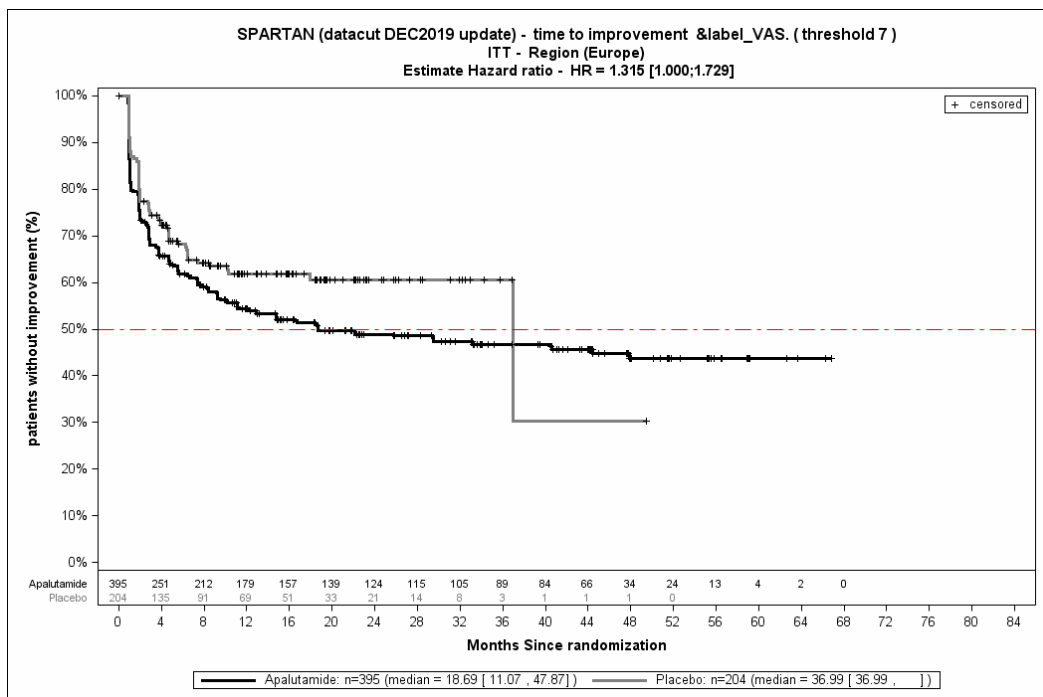


Abbildung 4-337: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 7: Subgruppe Region, Kategorie Europa aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

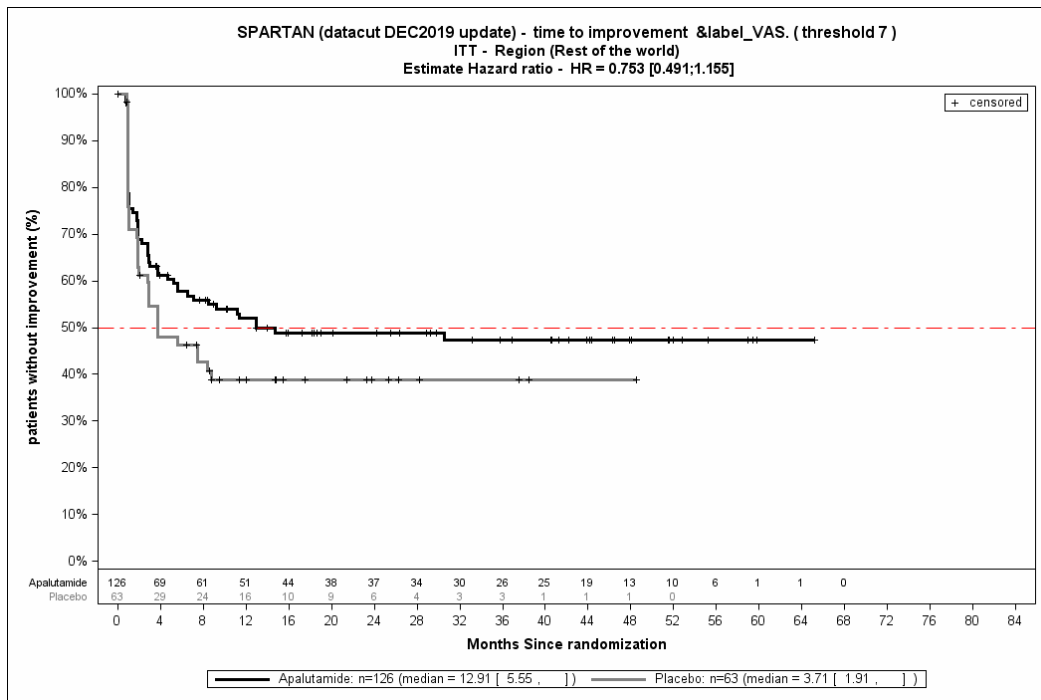


Abbildung 4-338: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 7: Subgruppe Region, Kategorie Rest der Welt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

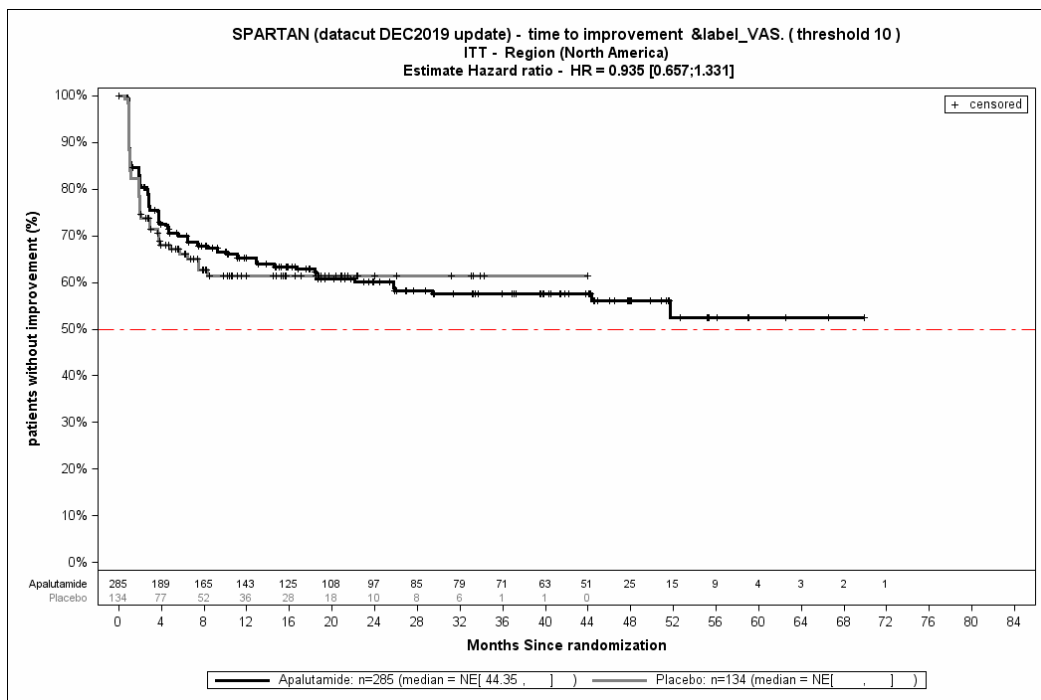


Abbildung 4-339: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 10: Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

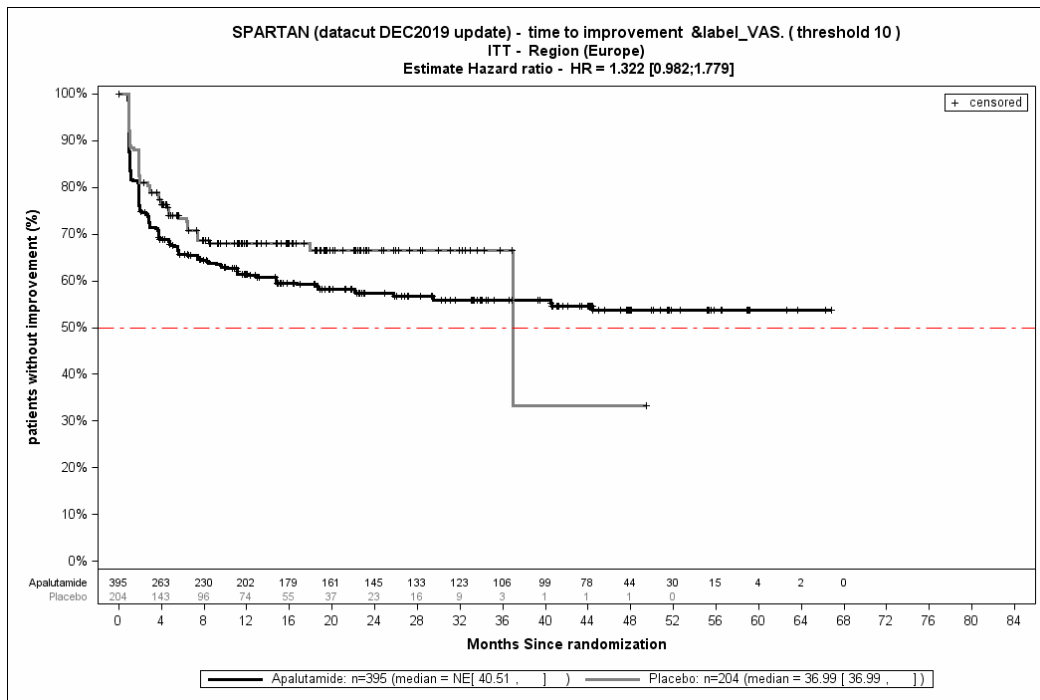


Abbildung 4-340: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 10: Subgruppe Region, Kategorie Europa aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

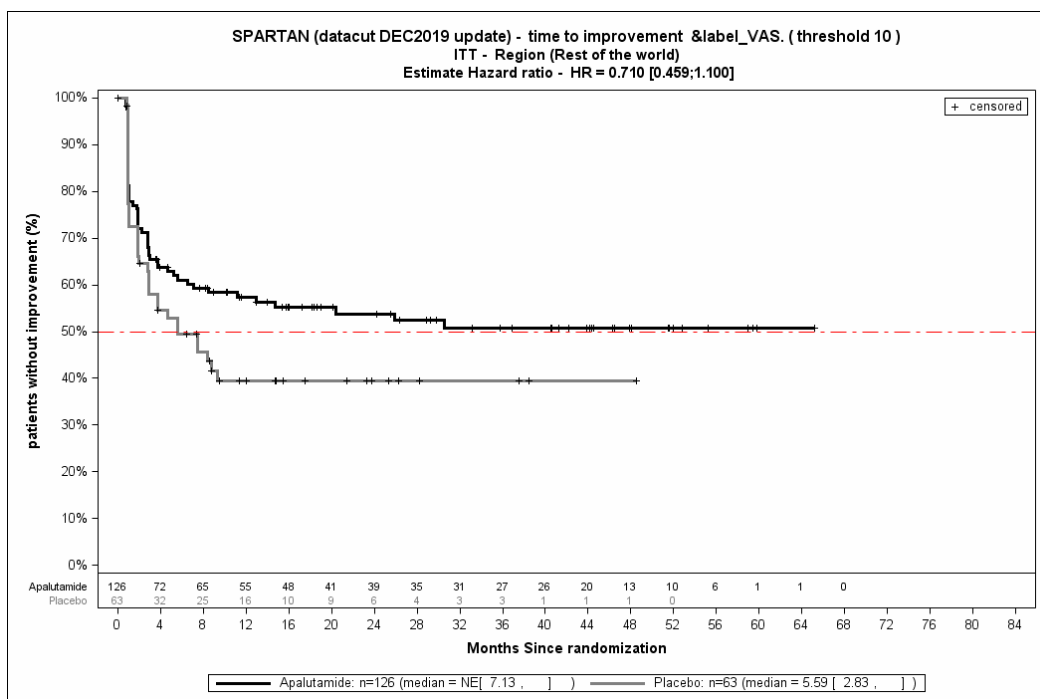


Abbildung 4-341: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 10: Subgruppe Region, Kategorie Rest der Welt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

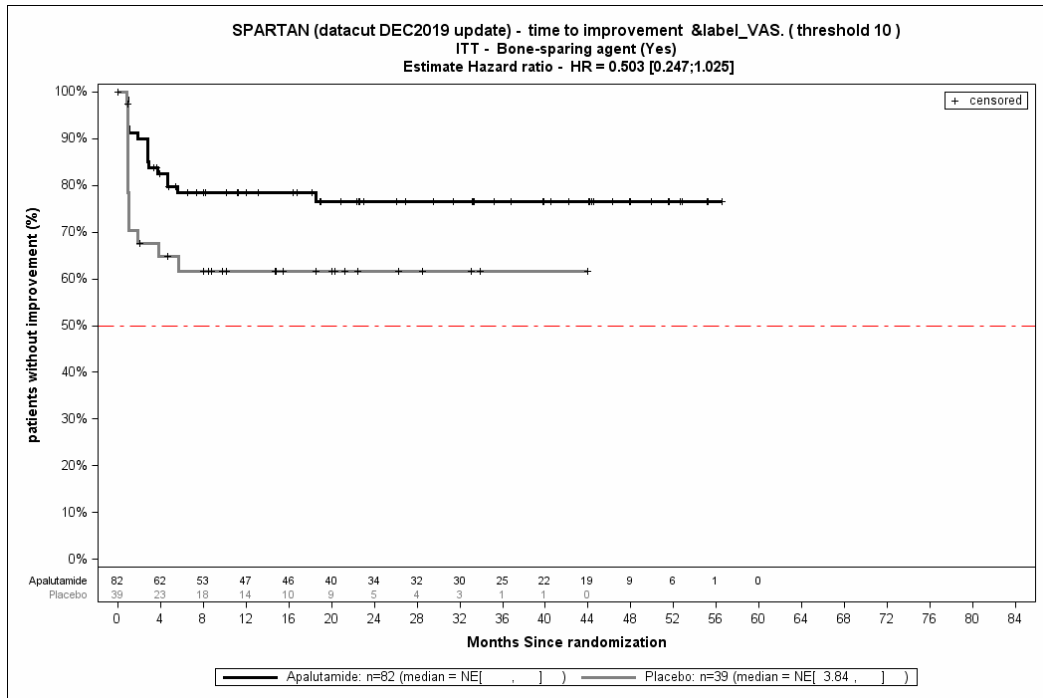


Abbildung 4-342: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 10: Subgruppe Knochenerhaltende Substanzen, Kategorie Ja aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

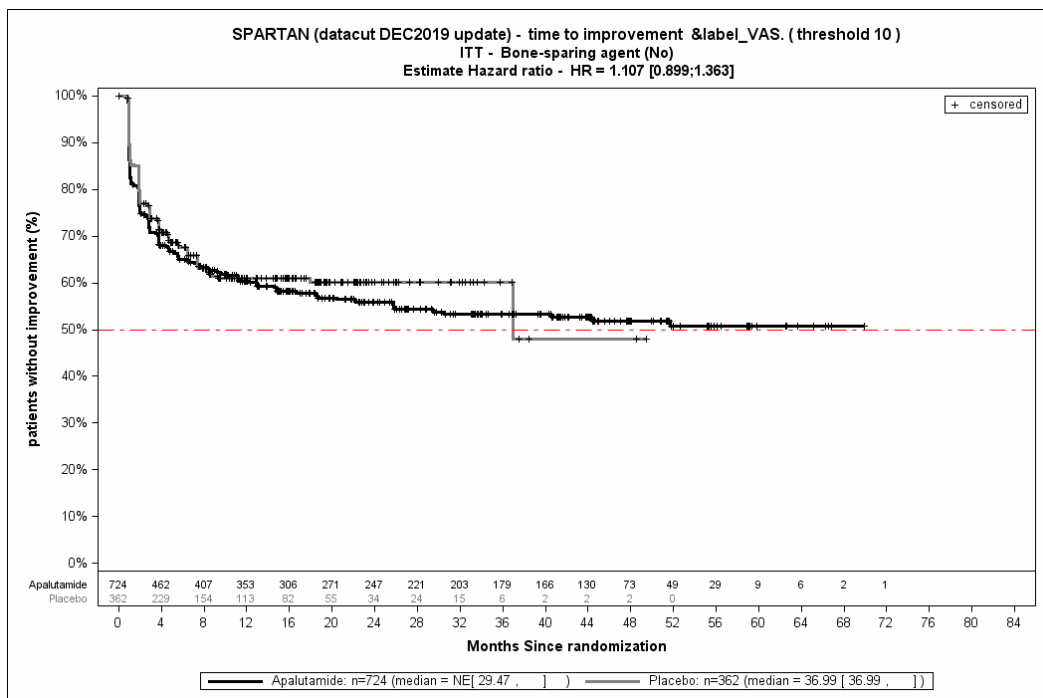


Abbildung 4-343: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS Verbesserung \geq MID 10: Subgruppe Knochenerhaltende Substanzen, Kategorie Nein aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Morbidität: PFS2 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PFS2* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0028. In der Kategorie <65 zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,20 [0,11; 0,38]). In der Kategorie 65 - <75 zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,67 [0,49; 0,90]). In der Kategorie ≥ 75 zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,46; 0,78]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS2* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-344 bis Abbildung 4-346.

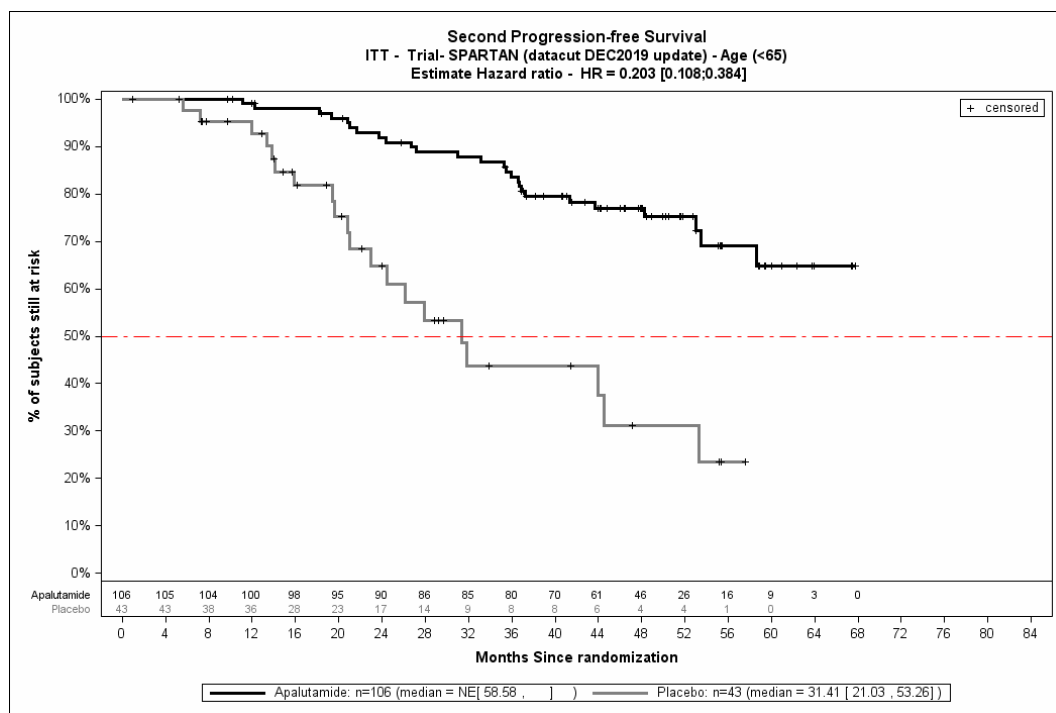


Abbildung 4-344: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2: Subgruppe Alter, Kategorie <65 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

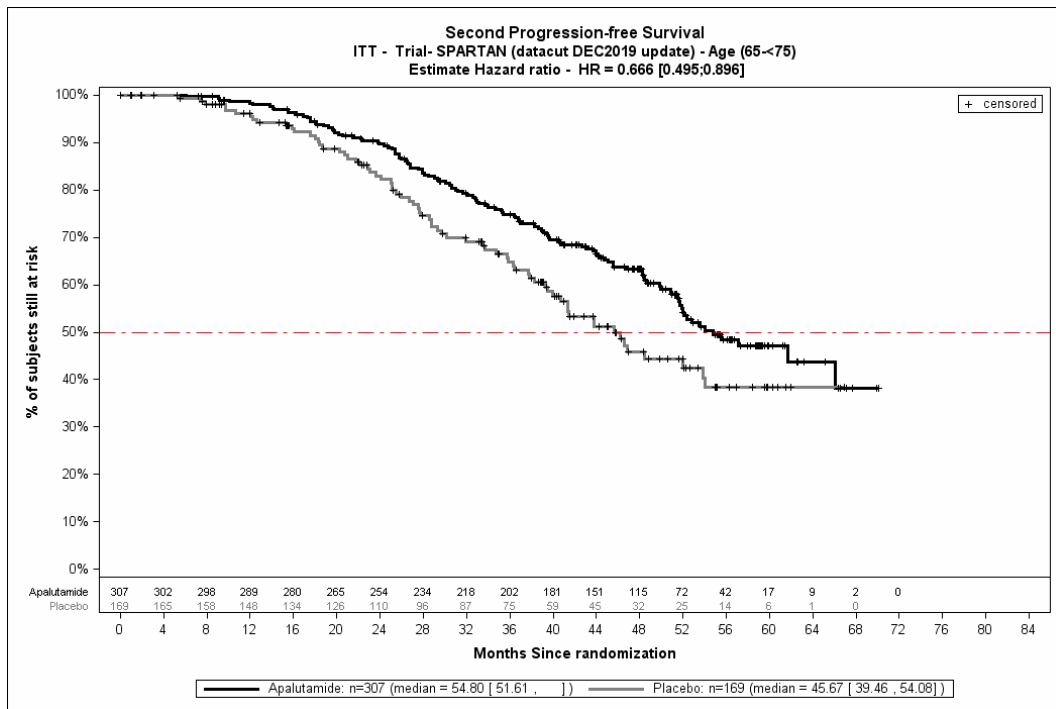


Abbildung 4-345: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2: Subgruppe Alter, Kategorie 65 - <75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

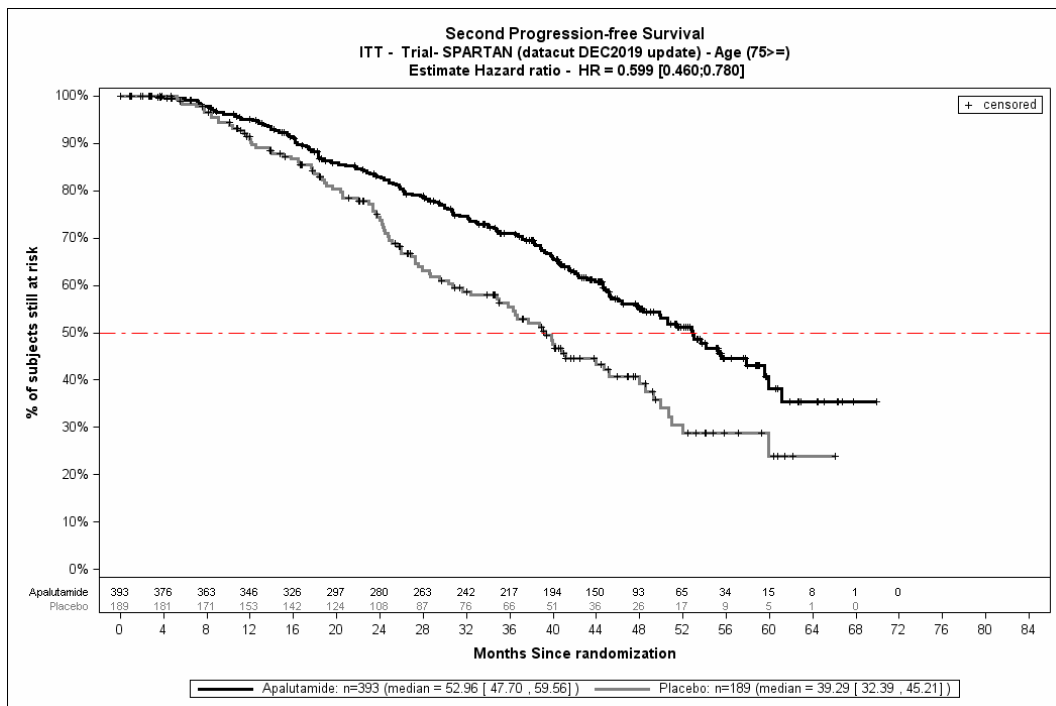


Abbildung 4-346: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2: Subgruppe Alter, Kategorie ≥ 75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

4.3.1.3.2.1.3 Subgruppenauswertung Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt *FACT-P* sind im Folgenden für den Dezember Datenschnitt dargestellt. Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$), die detaillierten Ergebnisse berichtet, sofern die unter Abschnitt 4.3.1.3.2 definierten Schwellenwerte überschritten werden.

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

Tabelle 4-113: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Endpunkt FACT-P mit den Subskalen PWB, SFWB, EWB, FWB und PCS (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 3 Punkte) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Endpunkt Subgruppen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P ^{a,b}									
	Zeit bis zur Verbesserung					Zeit bis zur Verschlechterung				
	MID 3 Punkte					MID 3 Punkte				
	PWB	SFWB	EWB	FWB	PCS	PWB	SFWB	EWB	FWB	PCS
Alter (<65 vs. 65 - <75 vs. ≥ 75)	0,0126	0,8779	0,1812	0,2241	0,3109	0,2400	0,0049	0,9776	0,0823	0,5960
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,9928	0,2149	0,9555	0,2170	0,3160	0,3486	0,3620	0,2804	0,1724	0,0636
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,2589	0,6599	0,7201	0,2192	0,3786	0,4691	0,4551	0,5663	0,3253	0,6769
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,7793	0,3646	0,5545	0,5283	0,4383	0,2251	0,6616	0,5808	0,0556	0,2568
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,7536	0,6498	0,2986	0,8562	0,3681	0,3305	0,6737	0,3354	0,6521	0,4018
PSA-Wert zur Baseline (≤ Median vs. > Median)	0,2241	0,5722	0,1889	0,5403	0,9812	0,0514	0,6622	0,3496	0,9922	0,1577
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	0,0371	0,5258	0,0144	0,6266	0,1706	0,9130	0,3064	0,0269	0,6441	0,6489
Knochenhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,7260	0,7553	0,3439	0,6142	0,8404	0,7602	0,6937	0,3639	0,2608	0,7378

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

Endpunkt Subgruppen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P ^{a,b}									
	Zeit bis zur Verbesserung					Zeit bis zur Verschlechterung				
	MID 3 Punkte					MID 3 Punkte				
	PWB	SFWB	EWB	FWB	PCS	PWB	SFWB	EWB	FWB	PCS
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,4358	0,8118	0,4550	0,8544	0,6073	0,8501	0,0477	0,7050	0,3434	0,1561

ADT=Androgendeprivationstherapie, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle, PSADT=PSA-Verdopplungszeit, FACT-P=Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Prostata, PWB=Physisches Wohlbefinden, SFWB=Soziales/ familiäres Wohlbefinden, EWB=Emotionales Wohlbefinden, FWB=Funktionelles Wohlbefinden, PCS=Prostatakarzinom-spezifische Subskala
a: ITT-Population.
b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels type III sum of squares Test berechnet wurde.
Quelle: (4)

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

Tabelle 4-114: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Endpunkt FACT-P mit den Subskalen PRS (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 2 Punkte und MID 3 Punkte), TOI (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 5 Punkte, MID 6 Punkte, MID 9 Punkte) und FACT-P Total (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 10 Punkte) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Endpunkt Subgruppen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P ^{a,b}											
	Zeit bis zur Verbesserung						Zeit bis zur Verschlechterung					
	MID 2 Punkte	MID 3 Punkte	MID 5 Punkte	MID 6 Punkte	MID 9 Punkte	MID 10 Punkte	MID 2 Punkte	MID 3 Punkte	MID 5 Punkte	MID 6 Punkte	MID 9 Punkte	MID 10 Punkte
	PRS	PRS	TOI	TOI	TOI	Total	PRS	PRS	TOI	TOI	TOI	Total
Alter (<65 vs. 65 - <75 vs. ≥ 75)	0,5715	0,5507	0,6719	0,7154	0,9187	0,2313	0,7987	0,7085	0,7459	0,6364	0,3637	0,7632
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,1260	0,1754	0,7152	0,4577	0,0866	0,4111	0,1024	0,1609	0,0278	0,0214	0,1312	0,0218
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,0322	0,0677	0,9039	0,8391	0,3348	0,5686	0,9345	0,6596	0,7888	0,6907	0,9148	0,9934
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,8509	0,8165	0,4479	0,8651	0,2178	0,9824	0,0277	0,0176	0,1809	0,1580	0,3821	0,7995
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,3418	0,9207	0,2815	0,0698	0,0675	0,3063	0,8551	0,8500	0,5735	0,5299	0,7212	0,4902

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

Endpunkt Subgruppen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P ^{a,b}											
	Zeit bis zur Verbesserung						Zeit bis zur Verschlechterung					
	MID 2 Punkte	MID 3 Punkte	MID 5 Punkte	MID 6 Punkte	MID 9 Punkte	MID 10 Punkte	MID 2 Punkte	MID 3 Punkte	MID 5 Punkte	MID 6 Punkte	MID 9 Punkte	MID 10 Punkte
	PRS	PRS	TOI	TOI	TOI	Total	PRS	PRS	TOI	TOI	TOI	Total
PSA-Wert zur Baseline (≤ Median vs. > Median)	0,1848	0,2882	0,4949	0,2046	0,8104	0,8386	0,1777	0,6907	0,7396	0,5008	0,4205	0,4134
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	0,8493	0,4186	0,4136	0,5014	0,4900	0,8911	0,7403	0,8117	0,9140	0,8746	0,3114	0,1098
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,5684	0,2845	0,0892	0,2076	0,5935	0,5094	0,6758	0,9788	0,2894	0,2564	0,2250	0,6939
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,3412	0,4319	0,5741	0,9553	0,3781	0,7032	0,2066	0,5318	0,8827	0,6343	0,4334	0,7871
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle, PSADT=PSA-Verdopplungszeit, FACT-P=Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Prostata, PRS=schmerzspezifische-Subskala, TOI=Trials Outcome Index.</p> <p>a: ITT-Population.</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels type III sum of squares Test berechnet wurde.</p> <p>Quelle: (4)</p>												

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

Tabelle 4-115: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Endpunkt FACT-P mit der Subskala FACT-G (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 5 Punkte, MID 7 Punkte, MID 9 Punkte) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

<div style="text-align: center;">Endpunkt</div> <div style="text-align: right;">Subgruppen</div>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P ^{a,b}					
	Zeit bis zur Verbesserung			Zeit bis zur Verschlechterung		
	MID 5 Punkte	MID 7 Punkte	MID 9 Punkte	MID 5 Punkte	MID 7 Punkte	MID 9 Punkte
	FACT-G	FACT-G	FACT-G	FACT-G	FACT-G	FACT-G
Alter (<65 vs. 65 - <75 vs. ≥ 75)	0,0645	0,2325	0,9187	0,1390	0,1605	0,8486
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,9063	0,8763	0,0866	0,1124	0,0579	0,0999
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,7999	0,5833	0,3348	0,8251	0,7159	0,8062
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,6309	0,6108	0,2178	0,2537	0,1616	0,1708
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,7634	0,9373	0,0675	0,5072	0,5837	0,8250
PSA-Wert zur Baseline (≤ Median vs. > Median)	0,5694	0,4317	0,8104	0,7560	0,7884	0,9499
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	0,6163	0,7715	0,4900	0,1969	0,0647	0,0344
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,6634	0,5806	0,5935	0,4945	0,1517	0,7743

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

<div style="text-align: center;">Endpunkt</div> <div style="text-align: right;">Subgruppen</div>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P^{a,b}					
	<i>Zeit bis zur Verbesserung</i>			<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i>		
	<i>MID 5 Punkte</i>	<i>MID 7 Punkte</i>	<i>MID 9 Punkte</i>	<i>MID 5 Punkte</i>	<i>MID 7 Punkte</i>	<i>MID 9 Punkte</i>
	FACT-G	FACT-G	FACT-G	FACT-G	FACT-G	FACT-G
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,9898	0,9638	0,3781	0,4157	0,1775	0,2870
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle, PSADT=PSA-Verdopplungszeit, FACT-P=Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Prostata, FACT-G=Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Generell</p> <p>a: ITT-Population.</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels type III sum of squares Test berechnet wurde.</p> <p>Quelle: (4)</p>						

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

Tabelle 4-116: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: PWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3 mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
PWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3, Subgruppe: Alter								
<65	35/106 (33,0)	NA [NA; NA]	9/43 (20,9)	NA [NA; NA]	1,73 [0,75; 3,97]	1,50 [0,80; 2,80]	11,00 [-4,70; 26,70]	1,25 [0,58; 2,68]
65 - <75	81/307 (26,4)	NA [NA; NA]	24/169 (14,2)	NA [NA; NA]	2,13 [1,29; 3,53]	1,84 [1,21; 2,82]	11,90 [4,60; 19,10]	1,74 [1,10; 2,76]
≥ 75	102/393 (26,0)	NA [NA; NA]	57/189 (30,2)	NA [NA; NA]	0,83 [0,56; 1,21]	0,87 [0,66; 1,15]	-4,00 [-11,90; 4,00]	0,76 [0,55; 1,06]
PWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3, Subgruppe: PSA-Verdopplungszeit								
≤ 6 Monate	143/576 (24,8)	NA [NA; NA]	68/284 (23,9)	NA [NA; NA]	1,05 [0,75; 1,47]	1,04 [0,81; 1,33]	0,90 [-5,20; 7,00]	0,91 [0,68; 1,22]
> 6 Monate	75/230 (32,6)	NA [55,39; NA]	22/117 (18,8)	NA [NA; NA]	2,05 [1,20; 3,48]	1,73 [1,14; 2,65]	13,80 [4,40; 23,30]	1,67 [1,03; 2,70]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen								
a: ITT-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).								
Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-117: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: EWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3 mit p<0,05 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
EWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3, Subgruppe: PSA-Verdopplungszeit								
≤ 6 Monate	311/576 (54,0)	9,23 [5,52; 18,59]	122/284 (43,0)	NA [7,42; NA]	1,56 [1,17; 2,07]	1,26 [1,08; 1,47]	11,00 [4,00; 18,10]	1,19 [0,96; 1,47]
> 6 Monate	124/230 (53,9)	8,35 [4,63; 33,31]	69/117 (59,0)	2,86 [1,87; 22,08]	0,81 [0,52; 1,27]	0,91 [0,75; 1,11]	-5,10 [-16,10; 5,90]	0,74 [0,55; 1,01]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, EWB=Emotionales Wohlbefinden a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-118: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: SFWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3 mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
SFWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3, Subgruppe: Alter								
<65	51/106 (48,1)	33,08 [10,22; NA]	29/43 (67,4)	2,92 [1,91; 6,34]	0,54 [0,26; 1,11]	0,77 [0,57; 1,02]	-15,50 [-33,20; 2,10]	0,43 [0,26; 0,71]
65 - <75	186/307 (60,6)	7,49 [4,63; 16,59]	84/169 (49,7)	11,34 [3,91; NA]	1,65 [1,12; 2,42]	1,25 [1,04; 1,49]	12,20 [2,90; 21,50]	1,09 [0,84; 1,42]
≥ 75	236/393 (60,1)	5,58 [4,37; 8,35]	110/189 (58,2)	4,67 [2,89; 7,42]	1,09 [0,77; 1,55]	1,04 [0,90; 1,20]	2,10 [-6,50; 10,80]	0,87 [0,69; 1,10]
SFWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	392/673 (58,2)	7,46 [5,55; 11,63]	181/336 (53,9)	6,50 [4,63; 15,05]	1,20 [0,92; 1,56]	1,08 [0,96; 1,22]	4,40 [-2,10; 10,90]	0,93 [0,78; 1,12]
N1	81/133 (60,9)	9,17 [4,67; 14,75]	42/65 (64,6)	2,92 [1,87; 4,17]	0,85 [0,46; 1,57]	0,94 [0,75; 1,18]	-3,90 [-18,30; 10,40]	0,59 [0,40; 0,88]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, SFWB=Soziales/ Familiäres Wohlbefinden								
a: ITT-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).								
Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-119: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: EWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3 mit p<0,05 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
EWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3, Subgruppe: PSA-Verdopplungszeit								
≤ 6 Monate	322/576 (55,9)	14,75 [11,07; 20,30]	135/284 (47,5)	13,01 [9,23; 18,43]	1,40 [1,05; 1,87]	1,18 [1,02; 1,36]	8,40 [1,30; 15,50]	0,93 [0,76; 1,15]
> 6 Monate	137/230 (59,6)	14,65 [6,44; 26,88]	46/117 (39,3)	NA [10,15; NA]	2,26 [1,44; 3,56]	1,52 [1,18; 1,95]	20,30 [9,30; 31,20]	1,47 [1,04; 2,06]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, EWB=Emotionales Wohlbefinden a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-120: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verbesserung MID 2 mit p<0,05 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
PRS – Zeit bis zur Verbesserung MID 2, Subgruppe: Region								
Nordamerika	162/285 (56,8)	6,57 [3,81; 11,24]	58/134 (43,3)	15,24 [6,44; NA]	1,69 [1,12; 2,57]	1,30 [1,05; 1,61]	13,10 [2,90; 23,30]	1,30 [0,95; 1,77]
Europa	181/395 (45,8)	NA [15,24; NA]	82/204 (40,2)	NA [12,85; NA]	1,25 [0,89; 1,77]	1,14 [0,93; 1,38]	5,40 [-2,80; 13,70]	1,06 [0,81; 1,38]
Rest der Welt	54/126 (42,9)	NA [11,24; NA]	12/63 (19,0)	NA [NA; NA]	3,36 [1,60; 7,08]	2,25 [1,31; 3,88]	24,20 [11,30; 37,10]	2,46 [1,30; 4,65]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PRS=Schmerzspezifische Subskala a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-121: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 2 mit p<0,05 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 2, Subgruppe: Vorherige Hormontherapie								
1	120/156 (76,9)	5,55 [4,57; 7,39]	44/84 (52,4)	5,65 [3,71; NA]	3,02 [1,72; 5,28]	1,49 [1,18; 1,87]	25,20 [12,50; 37,90]	1,30 [0,91; 1,85]
≥ 2	461/645 (71,5)	6,47 [5,49; 7,42]	207/316 (65,5)	4,11 [2,92; 5,65]	1,32 [0,99; 1,77]	1,09 [0,99; 1,20]	6,00 [-0,30; 12,30]	0,85 [0,72; 1,01]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PRS=Schmerzspezifische Subskala a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-122: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3 mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3, Subgruppe: Vorherige Hormontherapie								
1	108/156 (69,2)	9,27 [5,55; 14,72]	37/84 (44,0)	14,69 [8,77; NA]	2,97 [1,71; 5,17]	1,60 [1,22; 2,10]	26,00 [13,20; 38,80]	1,29 [0,88; 1,90]
≥ 2	397/645 (61,6)	10,41 [8,31; 14,75]	173/316 (54,7)	7,42 [5,62; 11,30]	1,32 [1,01; 1,74]	1,12 [1,00; 1,26]	6,80 [0,20; 13,50]	0,85 [0,71; 1,02]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PRS=Schmerzspezifische Subskala a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-123: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 5 mit p<0,05 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 5, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	421/524 (80,3)	3,06 [2,79; 3,75]	199/276 (72,1)	3,71 [2,83; 4,63]	1,58 [1,12; 2,23]	1,11 [1,02; 1,21]	8,10 [1,90; 14,40]	0,99 [0,83; 1,18]
Schwarz	39/48 (81,3)	2,32 [1,84; 3,71]	9/20 (45,0)	25,89 [3,81; NA]	5,14 [1,61; 16,44]	1,80 [1,09; 2,96]	36,80 [11,60; 61,90]	3,09 [1,44; 6,65]
asiatische Herkunft	68/93 (73,1)	3,75 [1,94; 4,63]	33/47 (70,2)	2,92 [1,94; 7,42]	1,10 [0,49; 2,44]	1,03 [0,83; 1,27]	1,90 [-14,40; 18,10]	1,10 [0,71; 1,73]
andere Herkunft	109/141 (77,3)	3,65 [2,76; 4,63]	42/58 (72,4)	4,57 [1,87; 9,20]	1,26 [0,63; 2,53]	1,06 [0,88; 1,29]	4,50 [-9,20; 18,20]	1,00 [0,70; 1,45]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, TOI=Trials Outcome Index a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-124: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 6 mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 6, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	400/524 (76,3)	4,57 [3,71; 5,55]	187/276 (67,8)	4,63 [3,02; 5,58]	1,53 [1,11; 2,12]	1,13 [1,02; 1,24]	8,50 [1,90; 15,10]	0,97 [0,81; 1,16]
Schwarz	37/48 (77,1)	2,76 [1,84; 4,67]	7/20 (35,0)	25,89 [3,81; NA]	5,67 [1,82; 17,65]	2,19 [1,18; 4,04]	42,40 [17,40; 67,50]	3,31 [1,44; 7,57]
asiatische Herkunft	66/93 (71,0)	4,60 [2,83; 6,54]	32/47 (68,1)	5,52 [2,79; 9,23]	1,13 [0,52; 2,50]	1,04 [0,83; 1,30]	2,60 [-13,90; 19,20]	1,08 [0,69; 1,71]
andere Herkunft	104/141 (73,8)	3,81 [2,83; 5,78]	41/58 (70,7)	4,80 [1,97; 9,30]	1,14 [0,58; 2,25]	1,04 [0,85; 1,27]	2,70 [-11,30; 16,70]	0,96 [0,66; 1,39]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, TOI=Trials Outcome Index a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-125: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: Total Score – Zeit bis zur Verschlechterung MID 10 mit p<0,05 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Total Score – Zeit bis zur Verschlechterung MID 10, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	354/524 (67,6)	7,82 [6,47; 9,36]	159/276 (57,6)	8,44 [6,67; 12,95]	1,53 [1,13; 2,07]	1,17 [1,04; 1,31]	9,80 [2,70; 16,80]	0,99 [0,81; 1,20]
Schwarz	33/48 (68,8)	2,79 [1,91; 8,31]	5/20 (25,0)	NA [18,40; NA]	8,60 [2,18; 33,97]	2,74 [1,29; 5,85]	44,10 [21,90; 66,20]	4,14 [1,59; 10,81]
asiatische Herkunft	55/93 (59,1)	7,42 [3,84; 29,14]	27/47 (57,4)	7,42 [2,79; 20,27]	1,09 [0,53; 2,27]	1,04 [0,77; 1,40]	2,10 [-15,70; 20,00]	0,83 [0,50; 1,35]
andere Herkunft	102/141 (72,3)	5,42 [3,75; 7,39]	39/58 (67,2)	4,80 [2,79; 11,04]	1,26 [0,65; 2,45]	1,07 [0,87; 1,33]	4,90 [-9,40; 19,20]	0,89 [0,61; 1,30]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-126: Detaillierte Subgruppenauswertung für FACT-P: FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung MID 9 mit p<0,05 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung MID 9, Subgruppe: PSA-Verdopplungszeit								
≤ 6 Monate	344/576 (59,7)	11,93 [7,56; 16,43]	145/284 (51,1)	10,25 [7,59; 18,43]	1,43 [1,07; 1,90]	1,17 [1,03; 1,34]	8,70 [1,70; 15,80]	0,94 [0,77; 1,14]
> 6 Monate	153/230 (66,5)	7,39 [4,73; 11,34]	56/117 (47,9)	16,59 [7,42; NA]	2,18 [1,38; 3,44]	1,39 [1,13; 1,72]	18,70 [7,80; 29,50]	1,40 [1,03; 1,92]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: PWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FACT-P: PWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0126. In der Kategorie < 65 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,25 [0,58; 2,68]). In der Kategorie 65 - <75 zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,74 [1,10; 2,76]). In der Kategorie ≥ 75 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,55; 1,06]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FACT-P: PWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Verdopplungszeit* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0371. In der Kategorie ≤ 6 Monate zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,68; 1,22]). In der Kategorie > 6 Monate zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,67 [1,03; 2,70]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-347 bis Abbildung 4-351.

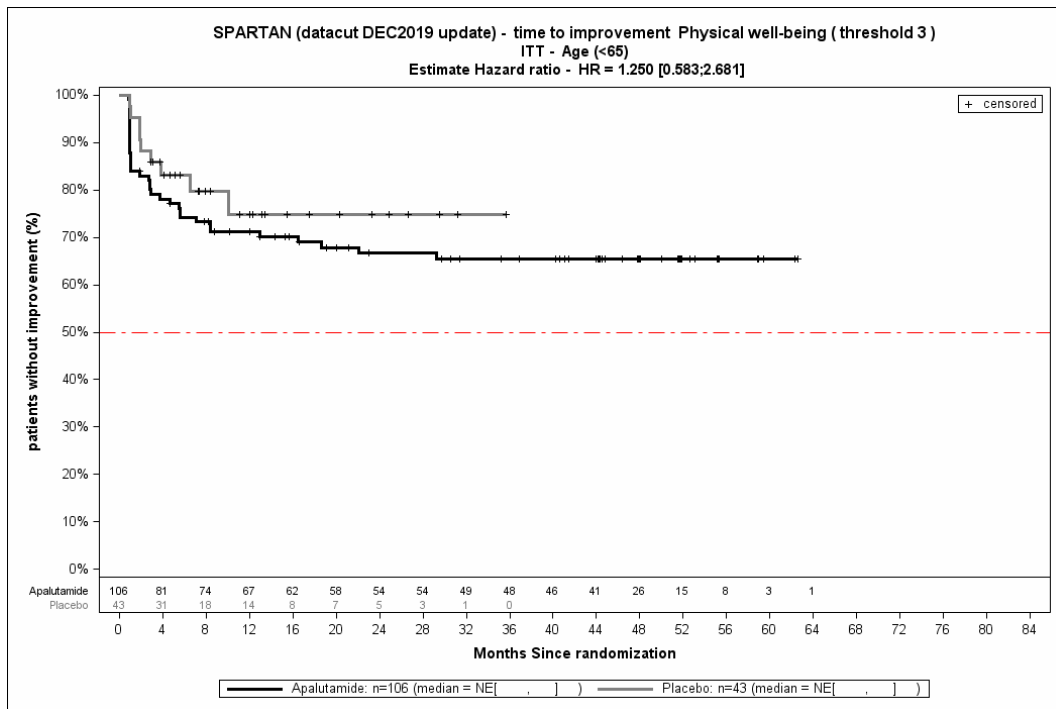


Abbildung 4-347: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3: Subgruppe Alter, Kategorie <65 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

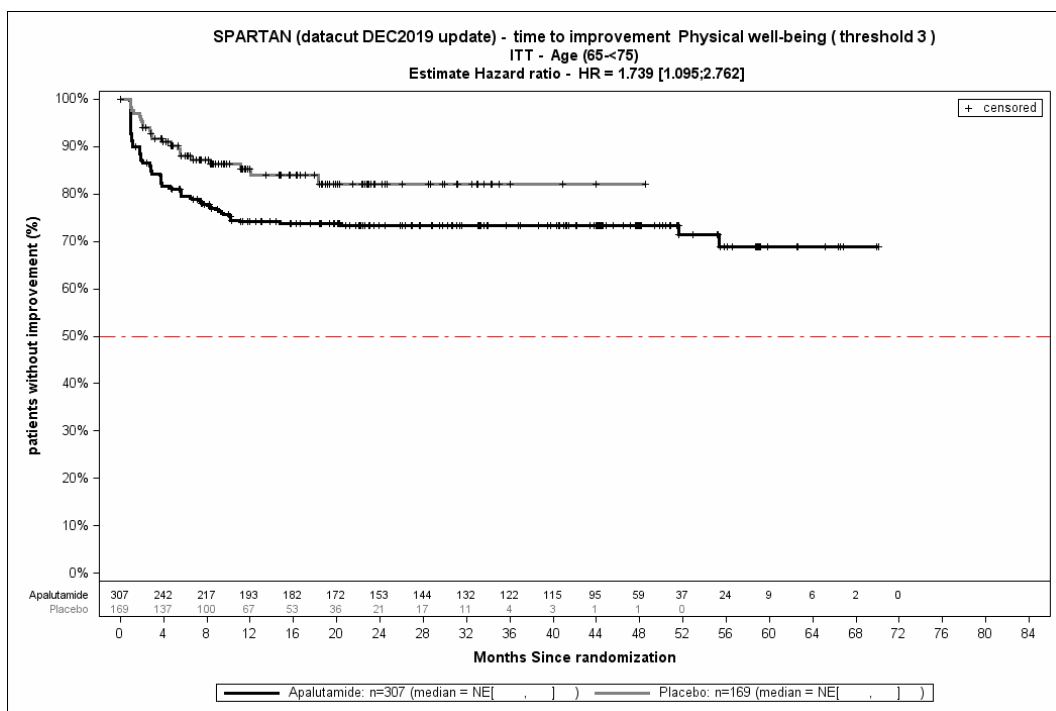


Abbildung 4-348: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3: Subgruppe Alter, Kategorie 65 - <75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

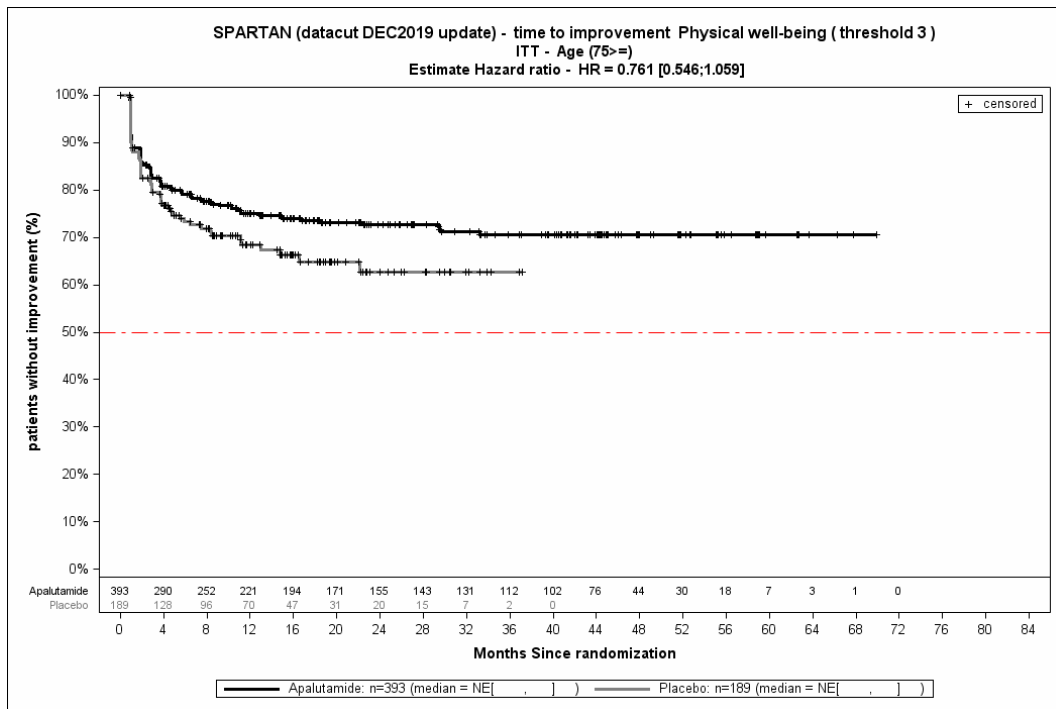


Abbildung 4-349: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3: Subgruppe Alter, Kategorie ≥ 75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

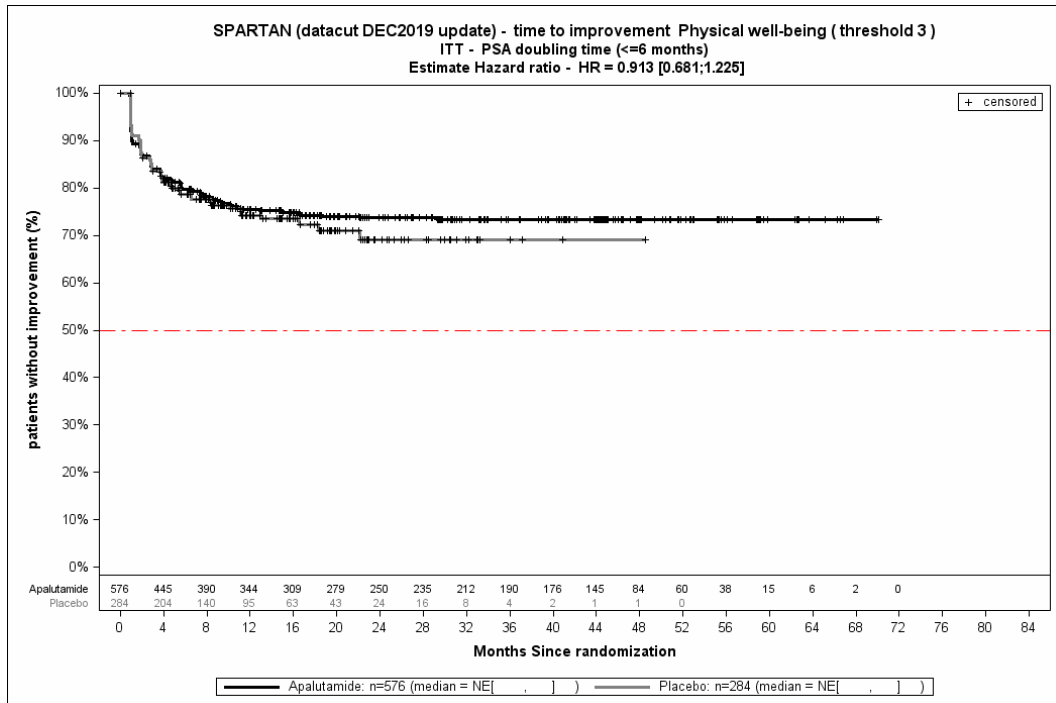


Abbildung 4-350: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie ≤ 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

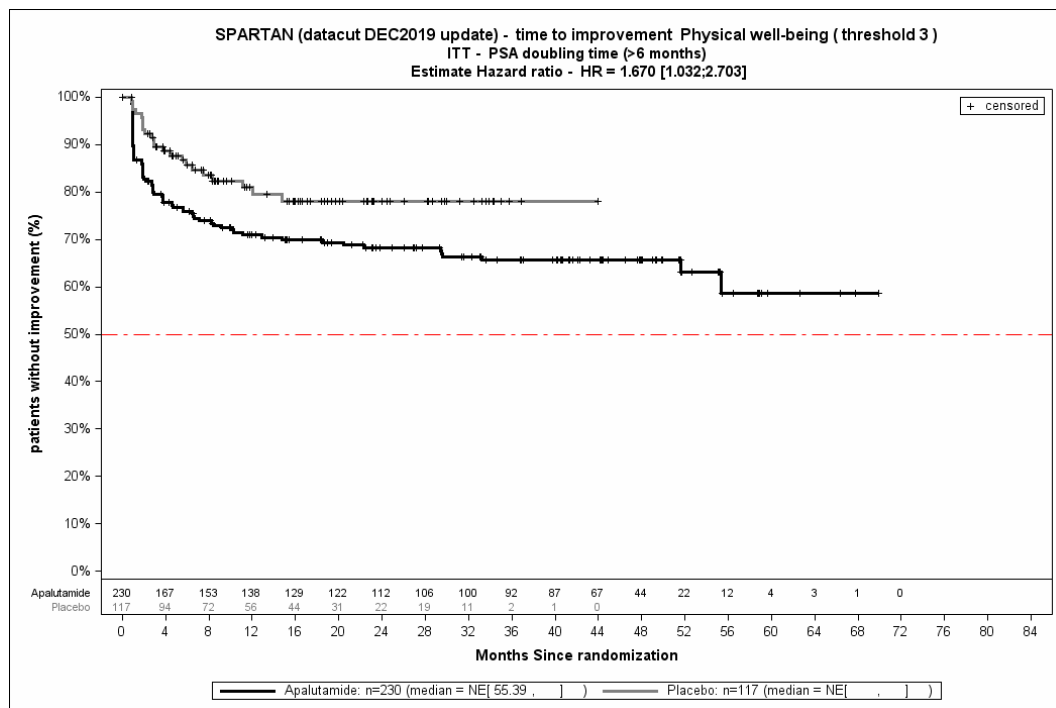


Abbildung 4-351: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie > 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: SFWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *FACT-P: SFWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: EWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FACT-P: EWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Verdopplungszeit* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0144. In der Kategorie ≤ 6 Monate zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,96; 1,47]). In der Kategorie > 6 Monate zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,74 [0,55; 1,01]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-352 bis Abbildung 4-353.

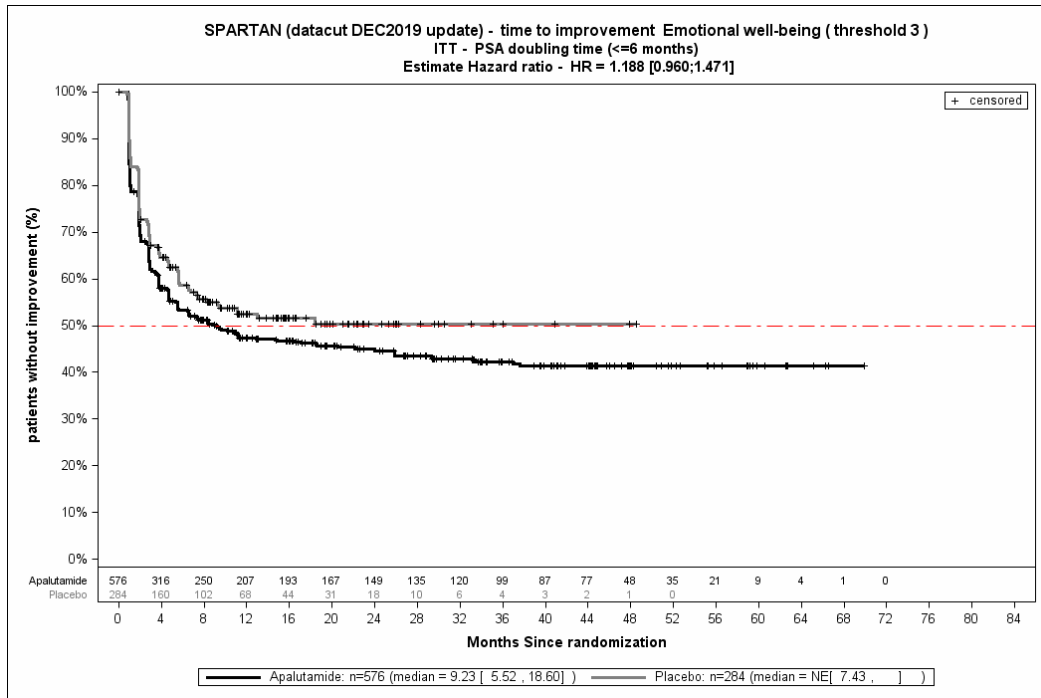


Abbildung 4-352: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: EWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie ≤ 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

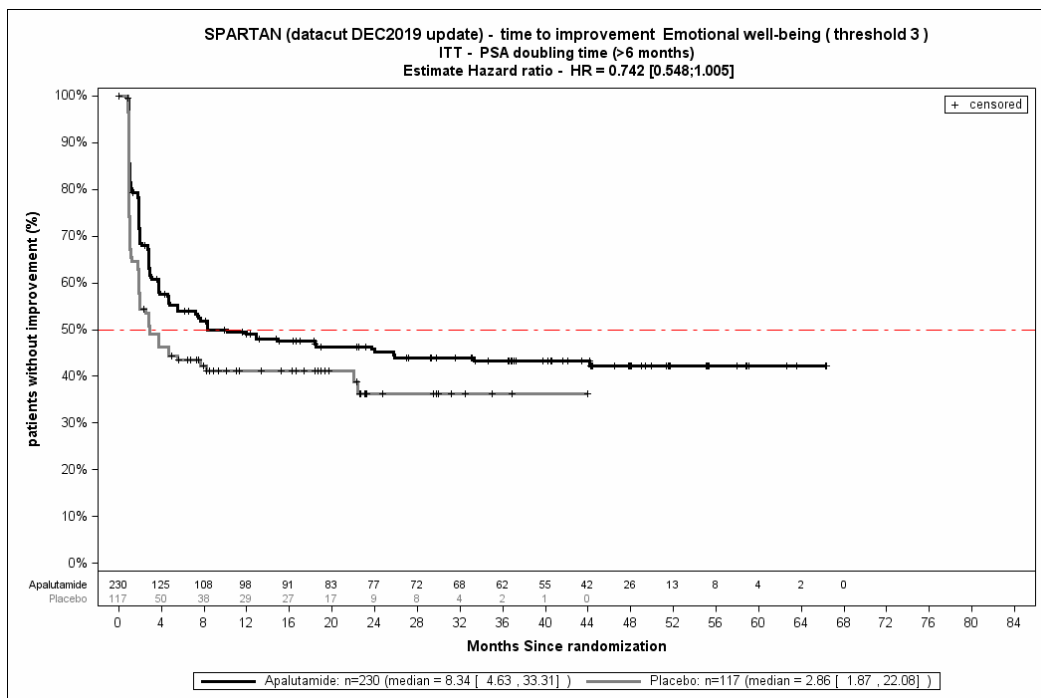


Abbildung 4-353: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: EWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie > 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: FWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *FACT-P: FWB – Zeit bis zur Verbesserung MID 3* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: PCS – Zeit bis zur Verbesserung MID 3 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *FACT-P: PCS – Zeit bis zur Verbesserung MID 3* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: PWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *FACT-P: PWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: SFWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FACT-P: SFWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0049. In der Kategorie <65 zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,26; 0,71]). In der Kategorie 65 - <75 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,84; 1,42]). In der Kategorie ≥ 75 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,69; 1,10]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Table* in der Analyse der Subgruppe *lokoregionäre Erkrankung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0477. In der Kategorie N0 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,78; 1,12]). In der Kategorie N1 zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,59 [0,40; 0,88]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *SFWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-354 bis Abbildung 4-358.

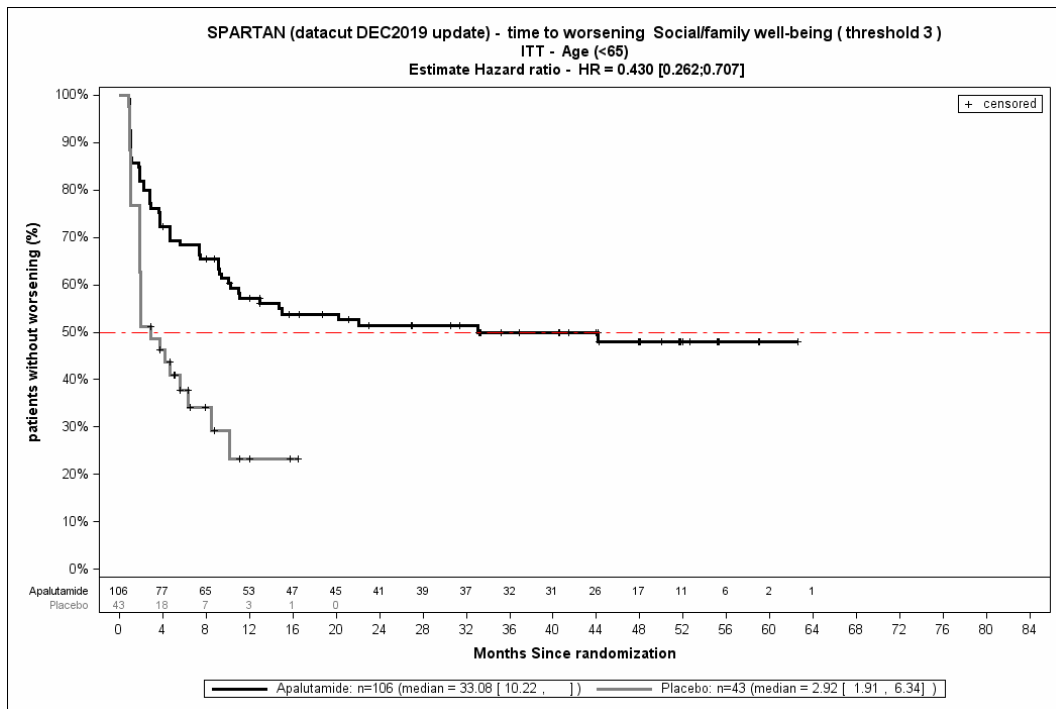


Abbildung 4-354: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: SFWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3: Subgruppe Alter, Kategorie <65 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

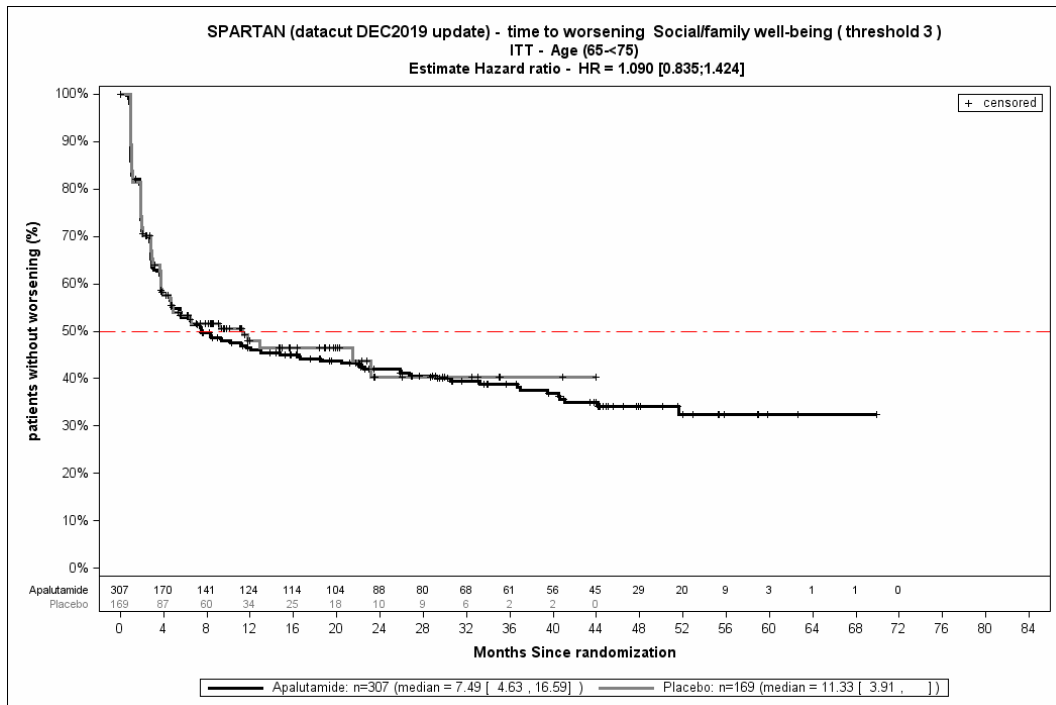


Abbildung 4-355: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: SFWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3: Subgruppe Alter, Kategorie 65 - <75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

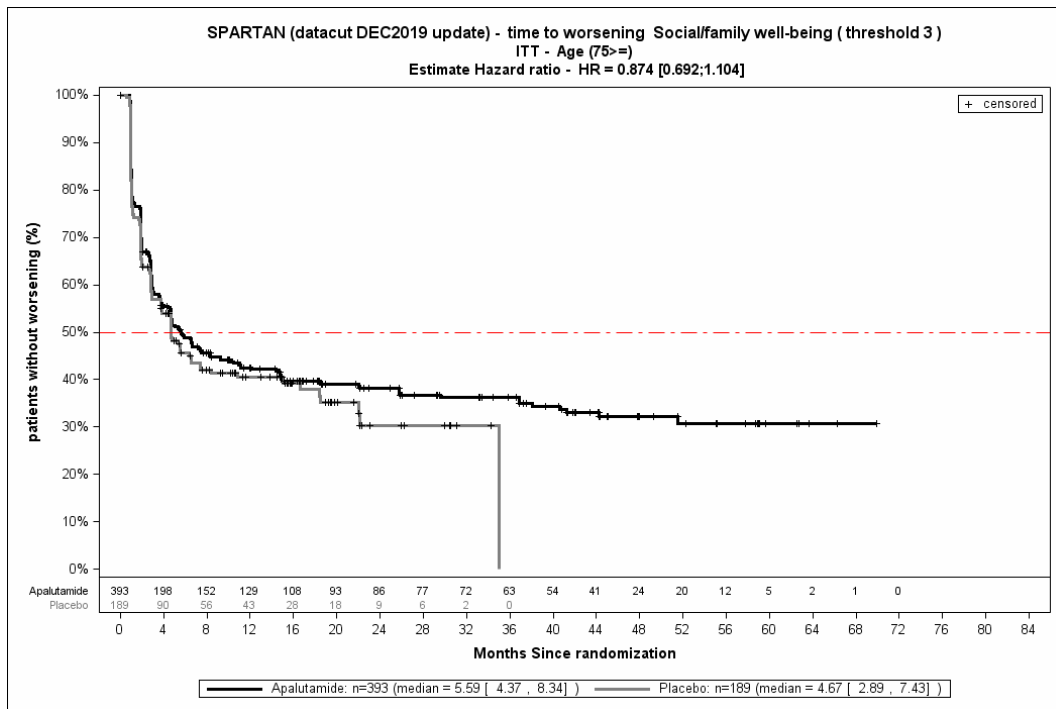


Abbildung 4-356: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: SFWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3: Subgruppe Alter, Kategorie ≥ 75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

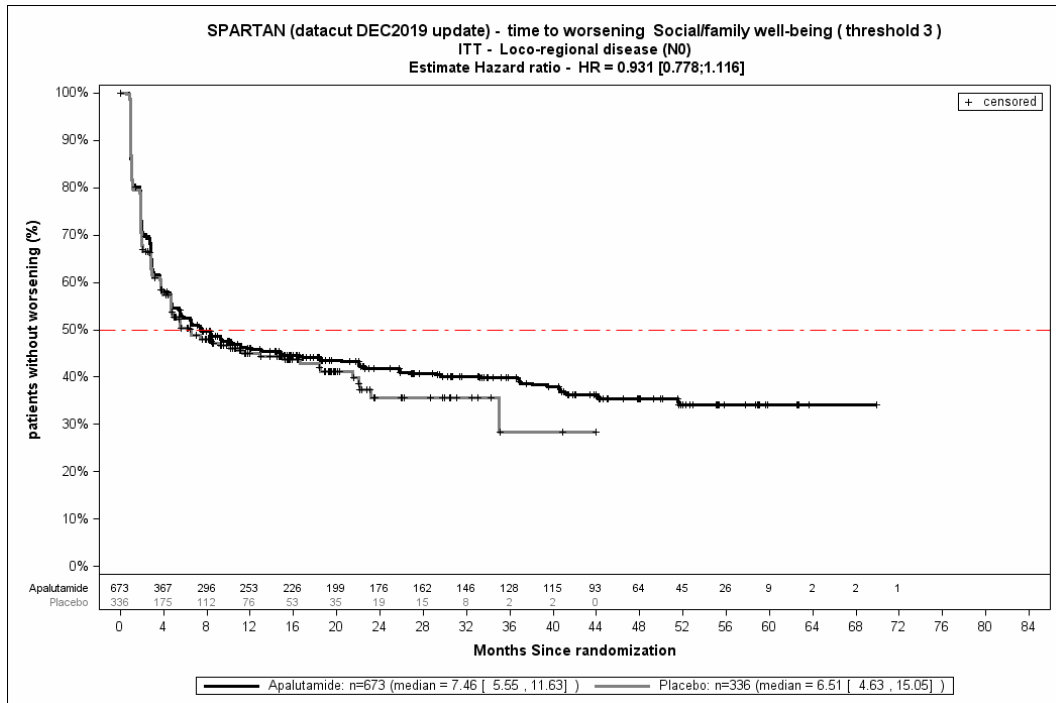


Abbildung 4-357: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: SFWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3: Subgruppe lokoregionäre Erkrankung, Kategorie N0 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

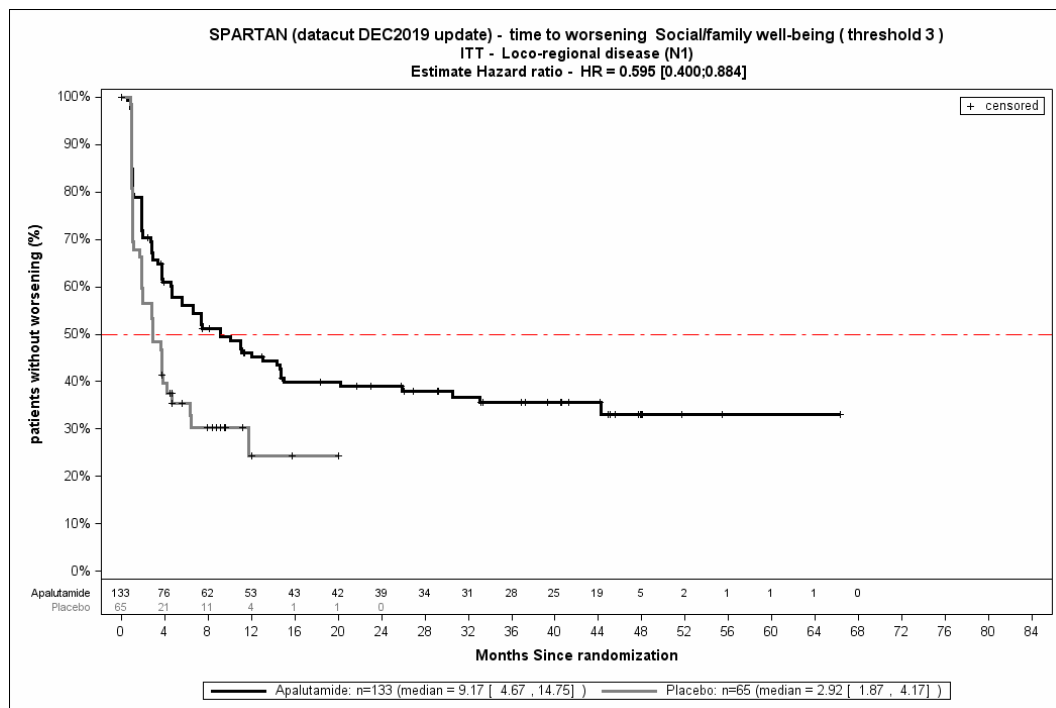


Abbildung 4-358: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: SFWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3: Subgruppe lokoregionäre Erkrankung, Kategorie N1 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: EWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FACT-P: EWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Verdopplungszeit* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0269. In der Kategorie ≤ 6 Monate zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,76; 1,15]). In der Kategorie > 6 Monate zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,47 [1,04; 2,06]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-359 und Abbildung 4-360.

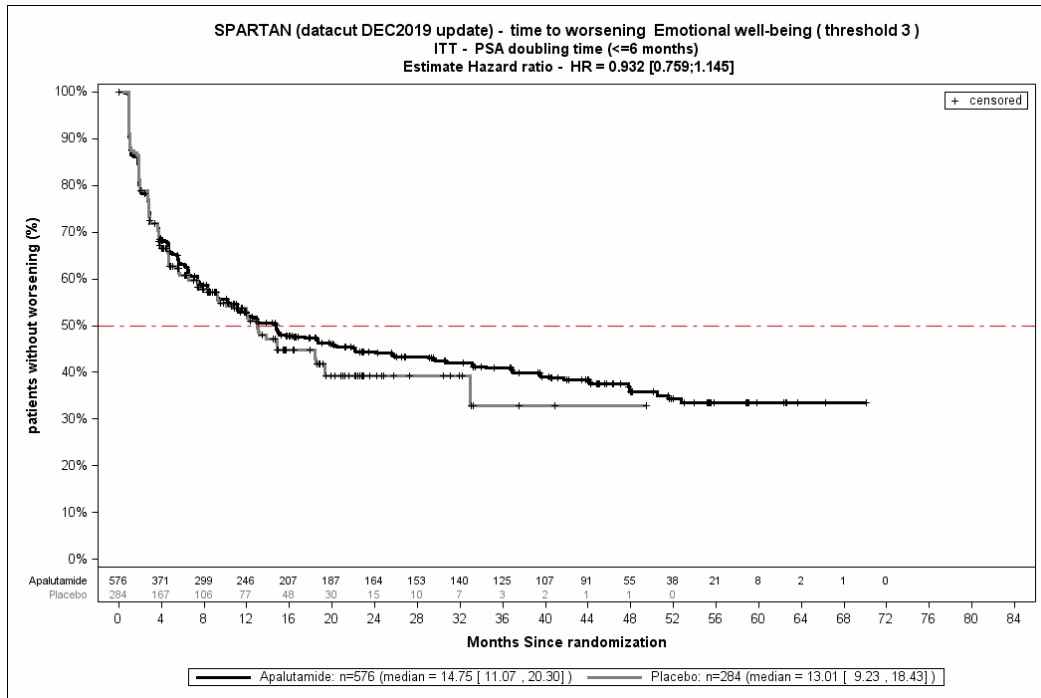


Abbildung 4-359: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: EWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie ≤ 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

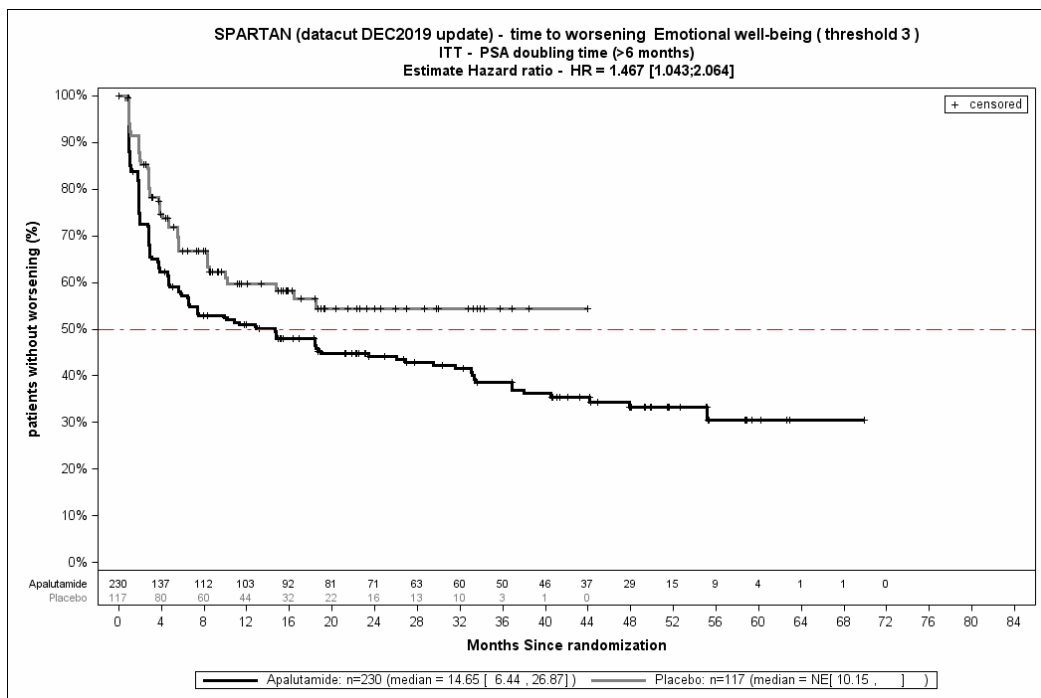


Abbildung 4-360: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: EWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie > 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: FWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *FACT-P: FWB – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: PCS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *FACT-P: PCS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verbesserung MID 2 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verbesserung MID 2* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0322. In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,30 [0,95; 1,77]). In der Kategorie Europa zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,81; 1,38]). In der Kategorie Rest der Welt zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,46 [1,30; 4,65]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PRS – Zeit bis zur Verbesserung MID 2* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-361 bis Abbildung 4-363.

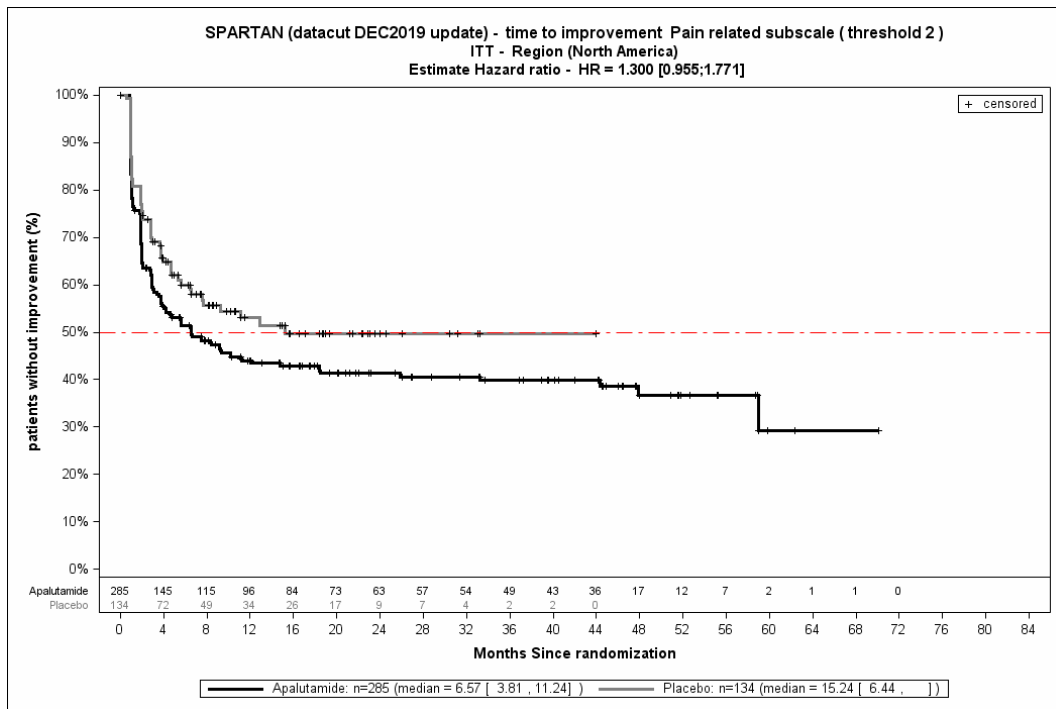


Abbildung 4-361: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verbesserung MID 2: Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

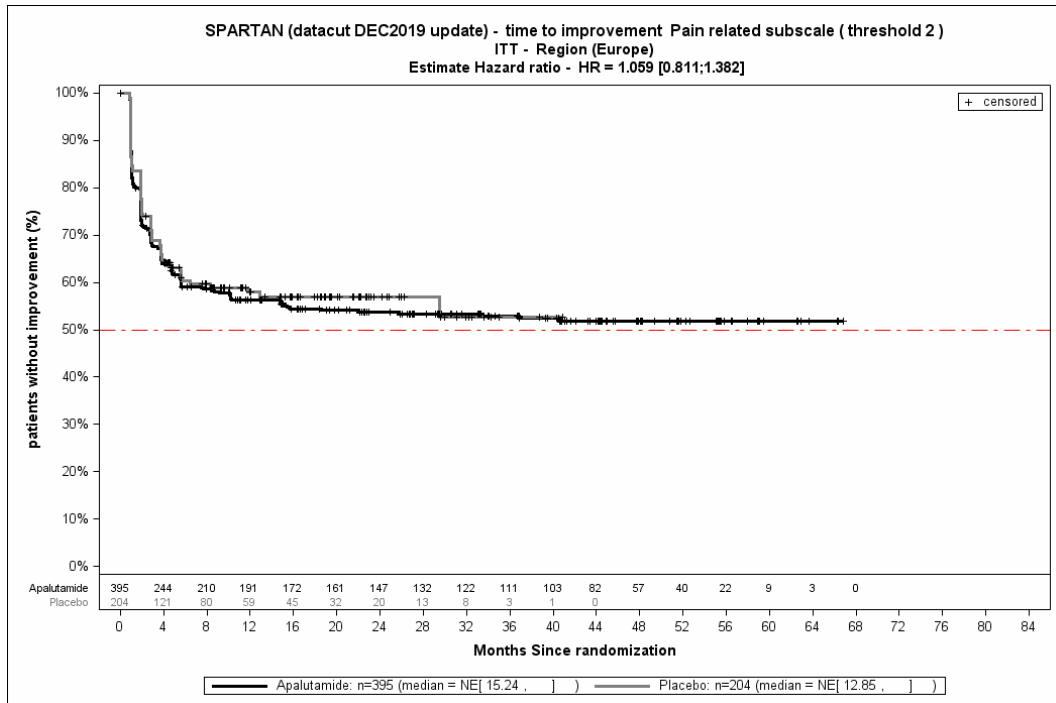


Abbildung 4-362: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verbesserung MID 2: Subgruppe Region, Kategorie Europa aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

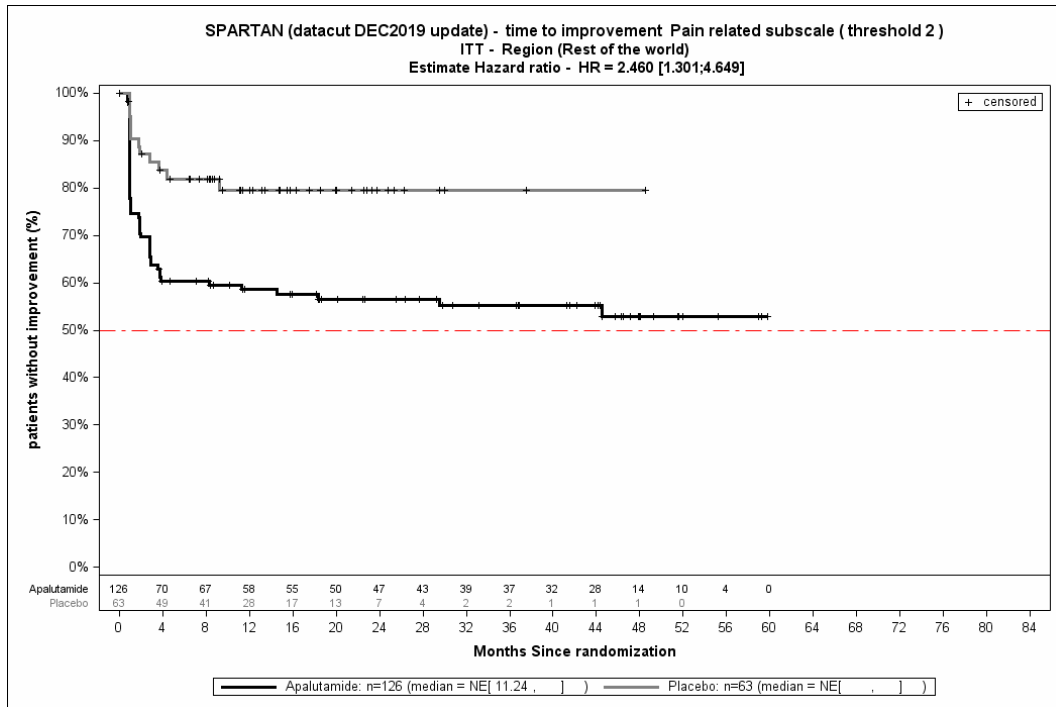


Abbildung 4-363: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verbesserung MID 2: Subgruppe Region, Kategorie Rest der Welt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verbesserung MID 3 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verbesserung MID 3* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verbesserung MID 5 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verbesserung MID 5* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verbesserung MID 6 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verbesserung MID 6* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verbesserung MID 9 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verbesserung MID 9* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: Total Score – Zeit bis zur Verbesserung MID 10 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *FACT-P: Total Score – Zeit bis zur Verbesserung MID 10* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 2 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 2* in der Analyse der Subgruppe *vorherige Hormontherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0277. In der Kategorie 1 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,30 [0,91; 1,85]). In der Kategorie ≥ 2 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,72; 1,01]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 2* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-364 und Abbildung 4-365.

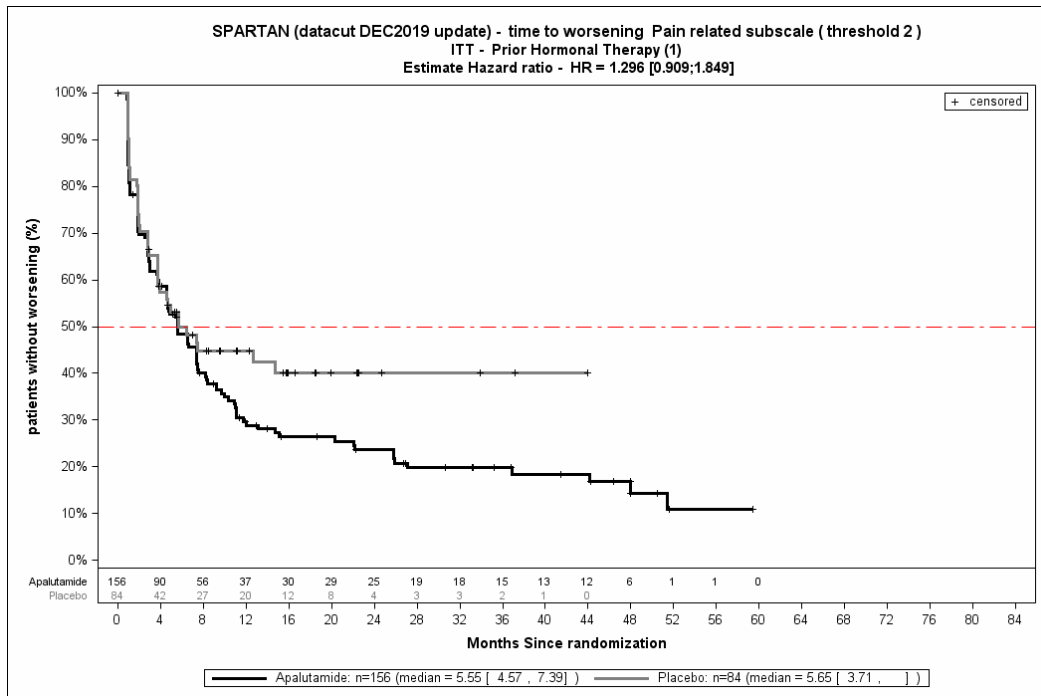


Abbildung 4-364: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 2: Subgruppe vorherige Hormontherapie, Kategorie 1 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

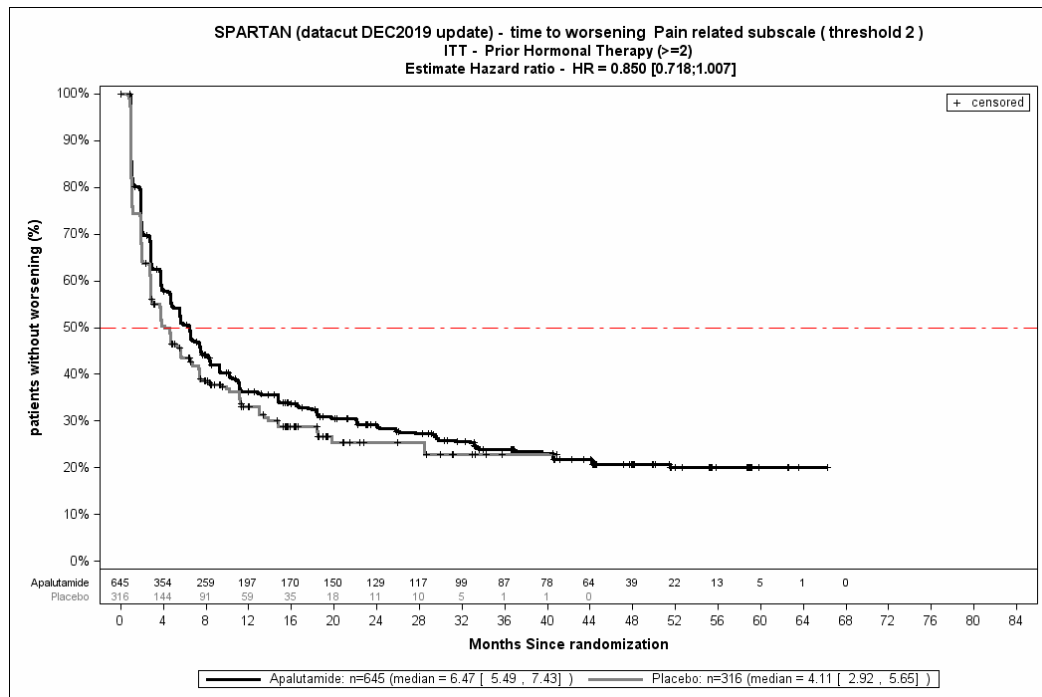


Abbildung 4-365: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 2: Subgruppe vorherige Hormontherapie, Kategorie ≥ 2 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3* in der Analyse der Subgruppe *vorherige Hormontherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0176. In der Kategorie 1 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,29 [0,88; 1,90]). In der Kategorie ≥ 2 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,71; 1,02]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-366 und Abbildung 4-367.

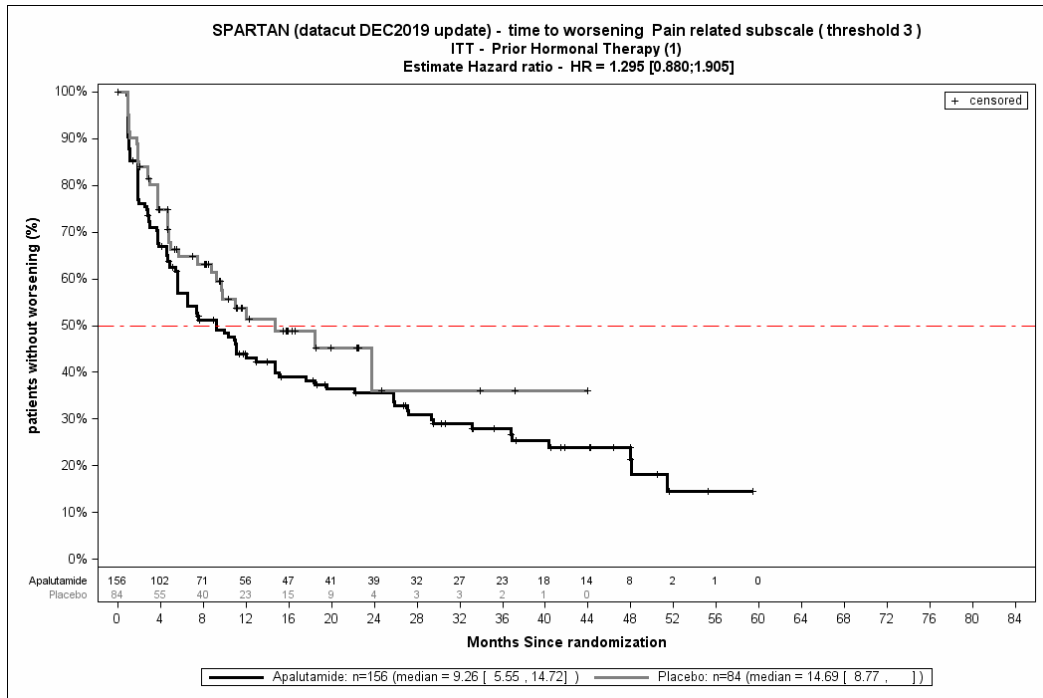


Abbildung 4-366: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3: Subgruppe vorherige Hormontherapie, Kategorie 1 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

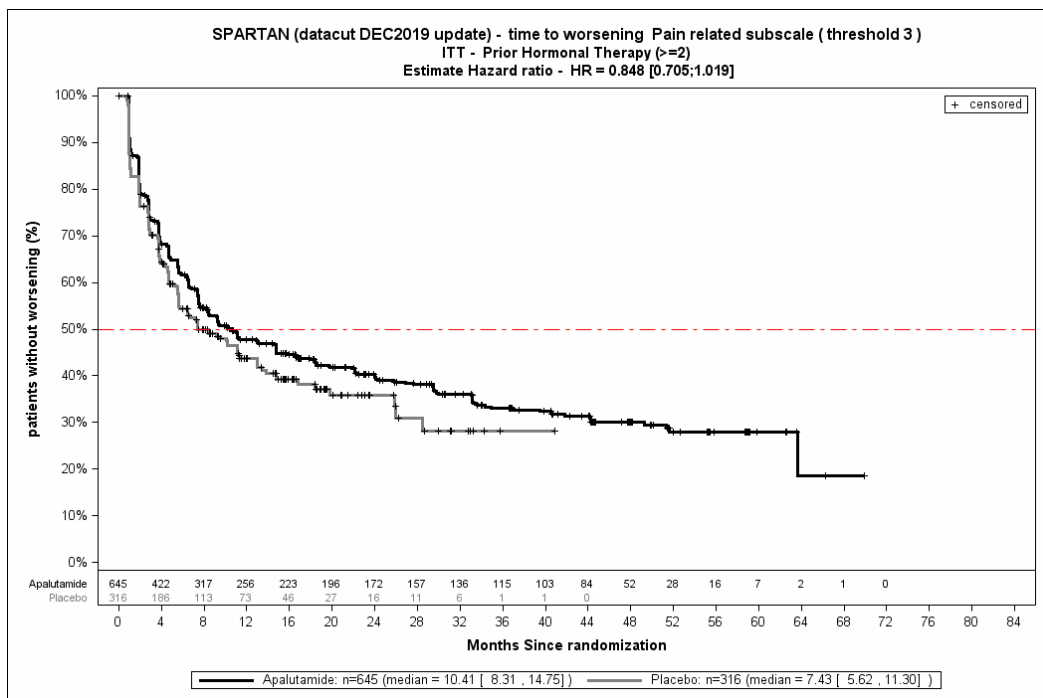


Abbildung 4-367: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: PRS – Zeit bis zur Verschlechterung MID 3: Subgruppe vorherige Hormontherapie, Kategorie ≥ 2 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 5 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 5* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0278. In der Kategorie *Weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,83; 1,18]). In der Kategorie *Schwarz* zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,09 [1,44; 6,65]). In der Kategorie *asiatische Herkunft* zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,71; 1,73]). In der Kategorie *andere Herkunft* zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,70; 1,45]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 5* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-368 bis Abbildung 4-371.

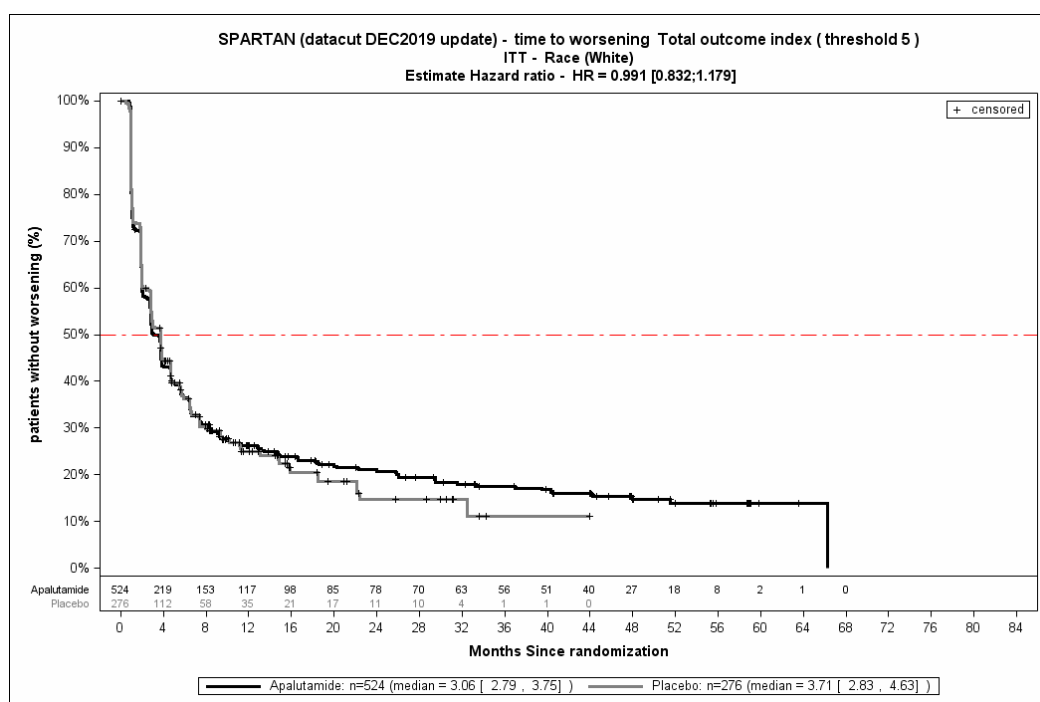


Abbildung 4-368: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 5: Subgruppe Abstammung, Kategorie Weiß aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

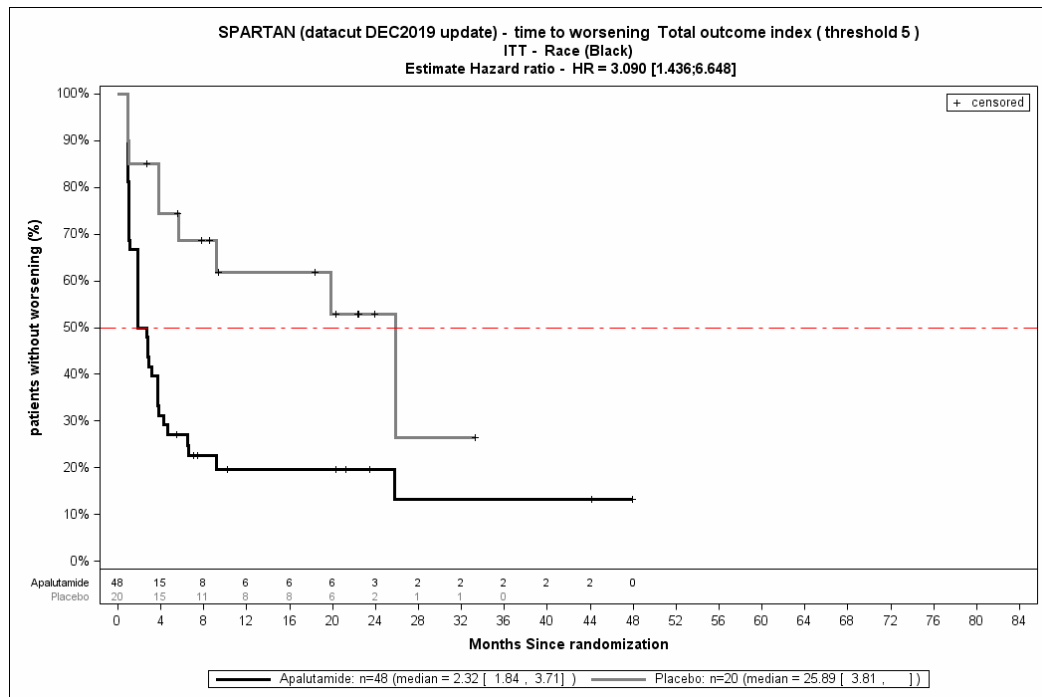


Abbildung 4-369: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 5: Subgruppe Abstammung, Kategorie Schwarz aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

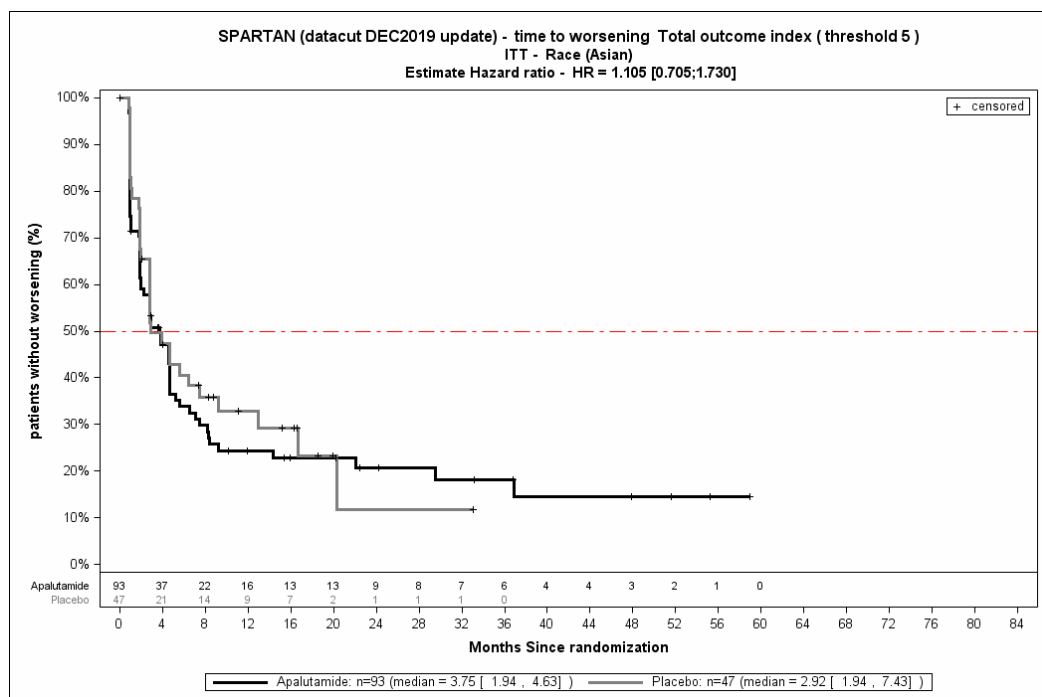


Abbildung 4-370: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 5: Subgruppe Abstammung, Kategorie asiatische Herkunft aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

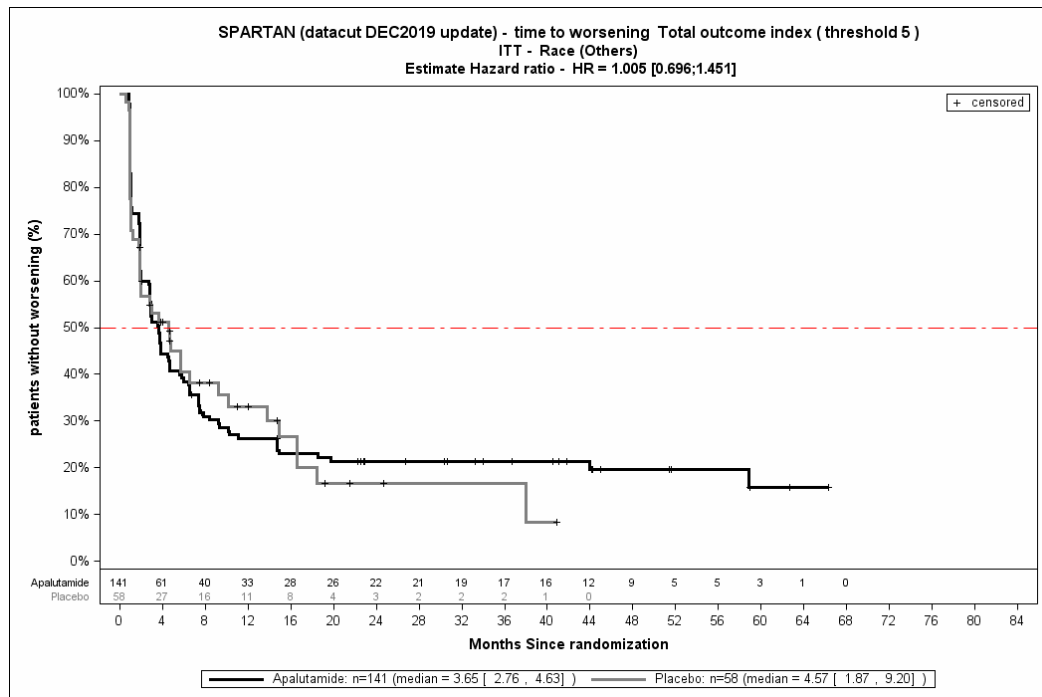


Abbildung 4-371: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 5: Subgruppe Abstammung, Kategorie andere Herkunft aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 6 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 6* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0214. In der Kategorie *Weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,81; 1,16]). In der Kategorie *Schwarz* zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,31 [1,44; 7,57]). In der Kategorie *asiatische Herkunft* zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,69; 1,71]). In der Kategorie *andere Herkunft* zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,66; 1,39]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 6* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-372 bis Abbildung 4-375.

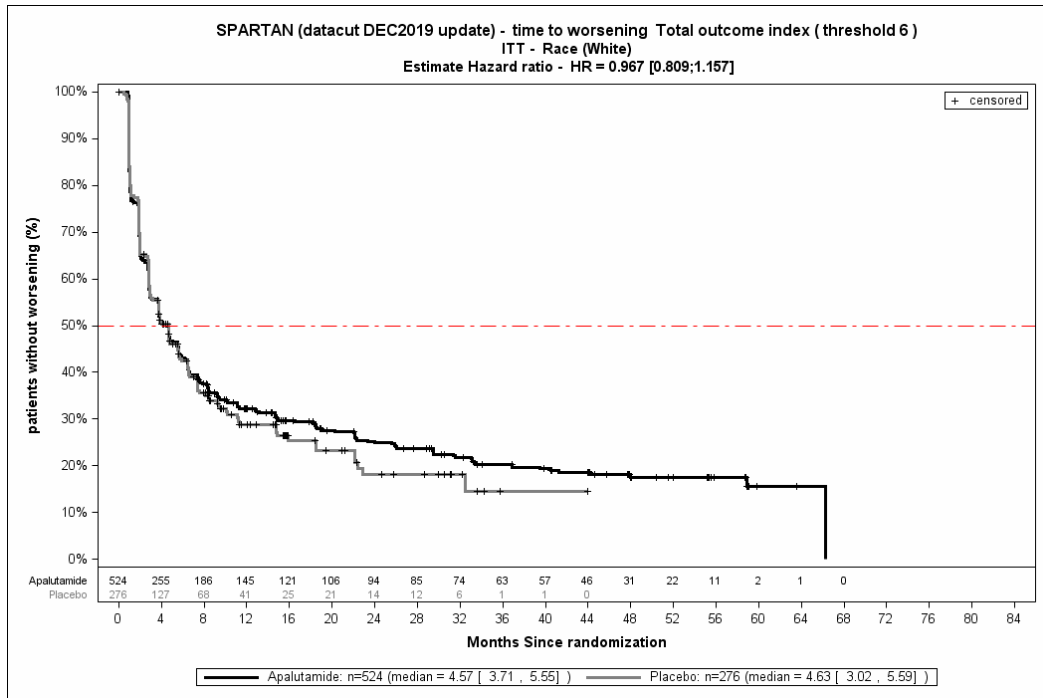


Abbildung 4-372: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 6: Subgruppe Abstammung, Kategorie Weiß aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

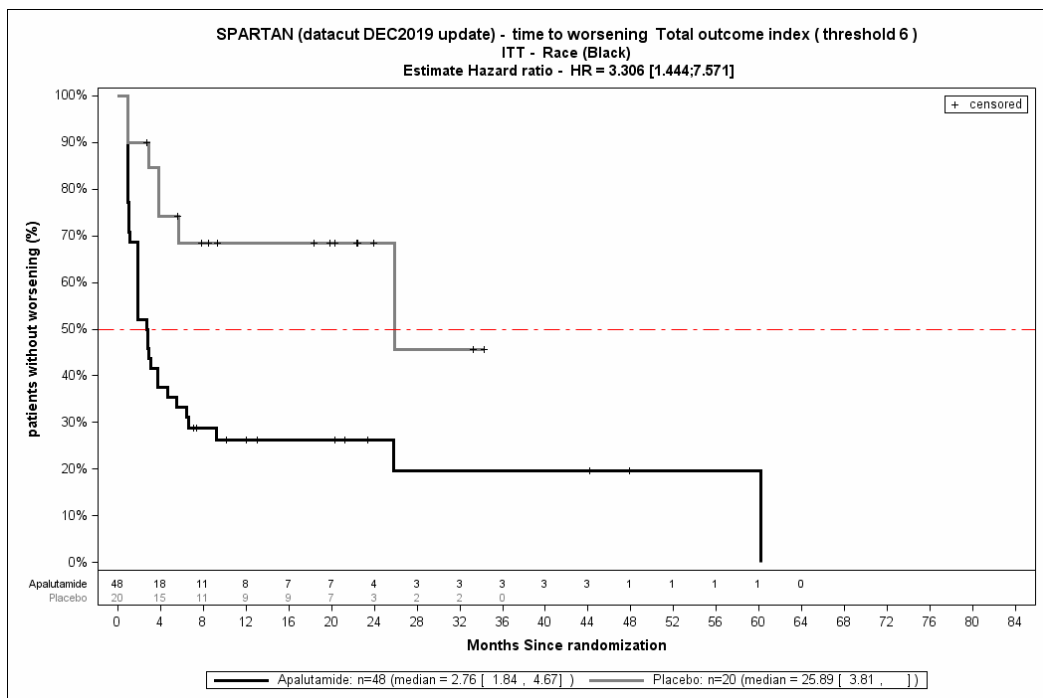


Abbildung 4-373: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 6: Subgruppe Abstammung, Kategorie Schwarz aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

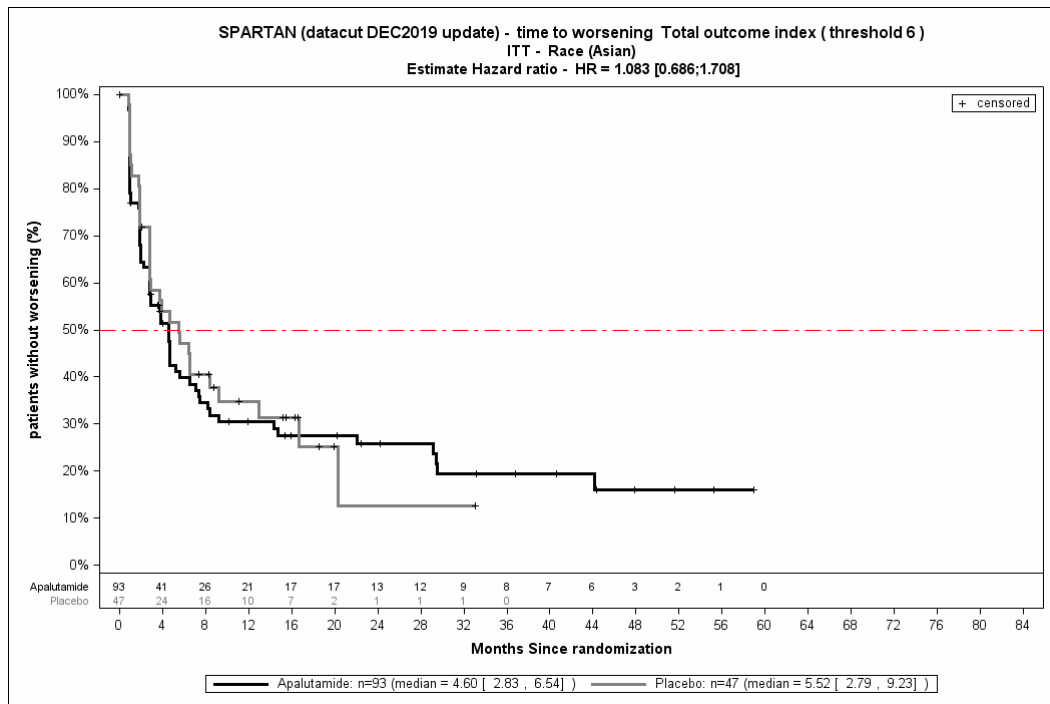


Abbildung 4-374: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 6: Subgruppe Abstammung, Kategorie asiatische Herkunft aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

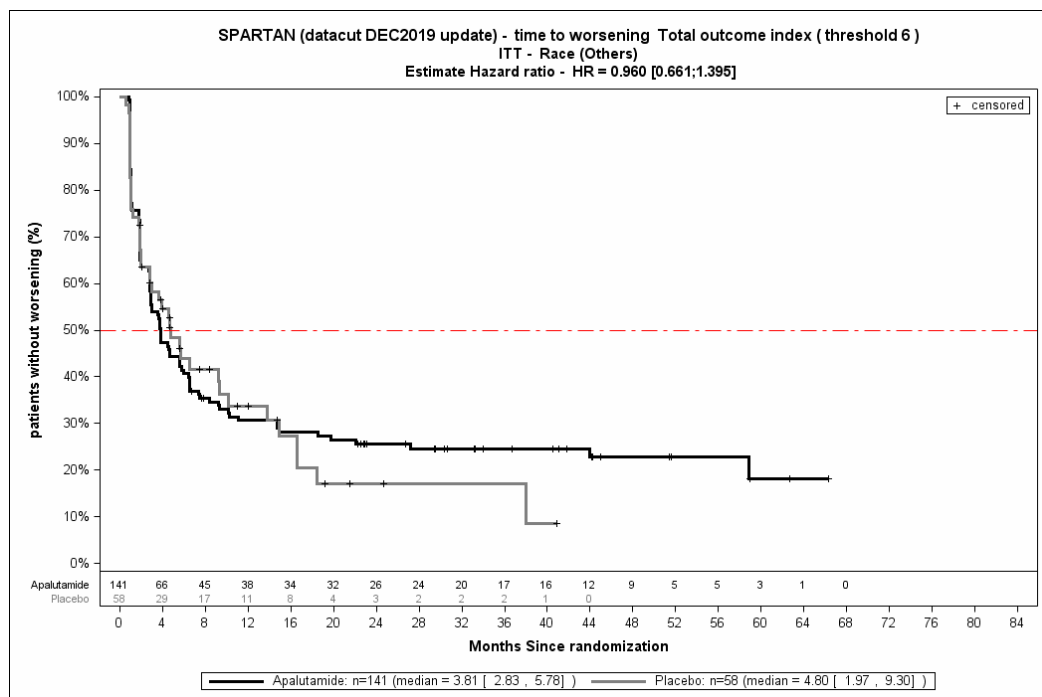


Abbildung 4-375: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 6: Subgruppe Abstammung, Kategorie andere Herkunft aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 9 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *FACT-P: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung MID 9* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: Total Score – Zeit bis zur Verschlechterung MID 10 – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FACT-P: Total Score – Zeit bis zur Verschlechterung MID 10* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0218. In der Kategorie *Weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,81; 1,20]). In der Kategorie *Schwarz* zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,14 [1,59; 10,81]). In der Kategorie *asiatische Herkunft* zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,50; 1,35]). In der Kategorie *andere Herkunft* zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,61; 1,30]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Total Score – Zeit bis zur Verschlechterung MID 10* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-376 bis Abbildung 4-379.

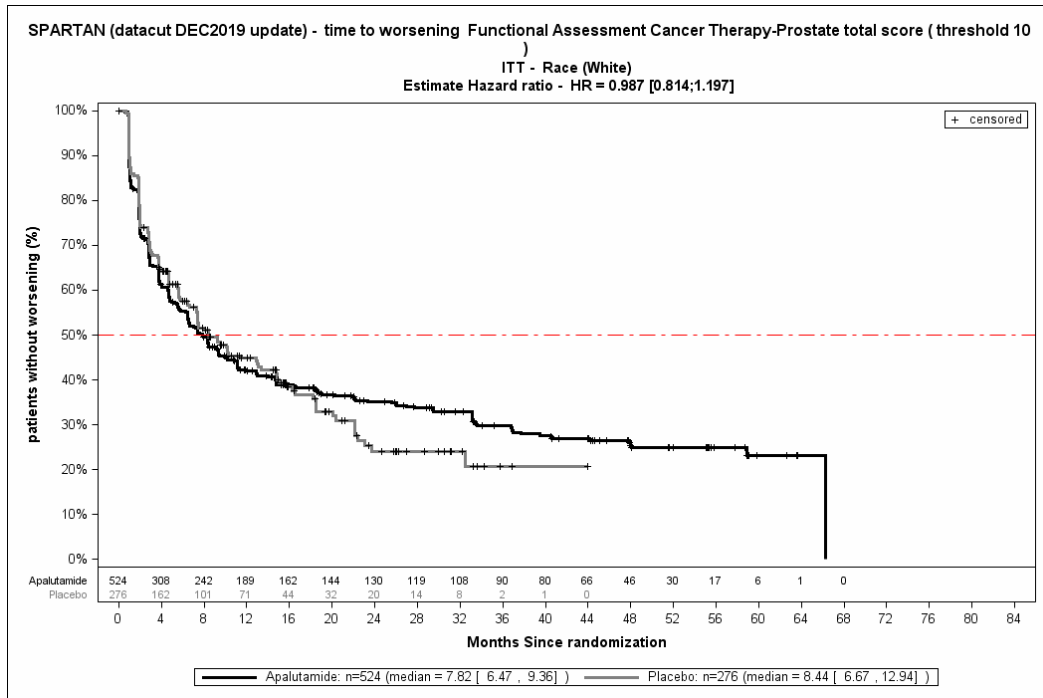


Abbildung 4-376: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: Total Score – Zeit bis zur Verschlechterung MID 10: Subgruppe Abstammung, Kategorie Weiß aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

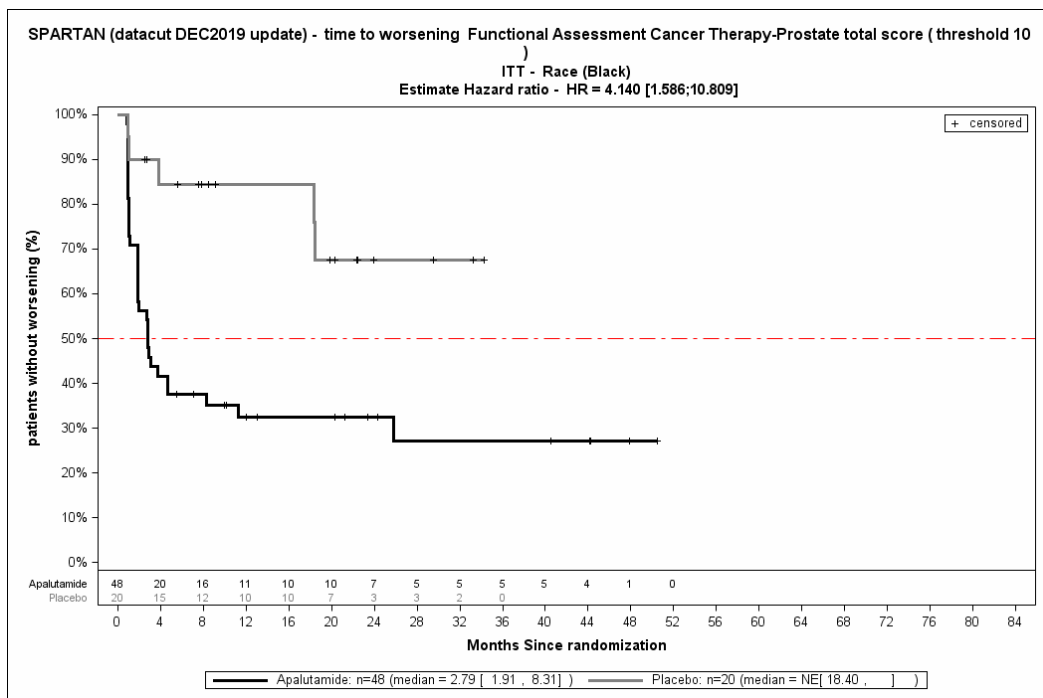


Abbildung 4-377: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: Total Score – Zeit bis zur Verschlechterung MID 10: Subgruppe Abstammung, Kategorie Schwarz aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

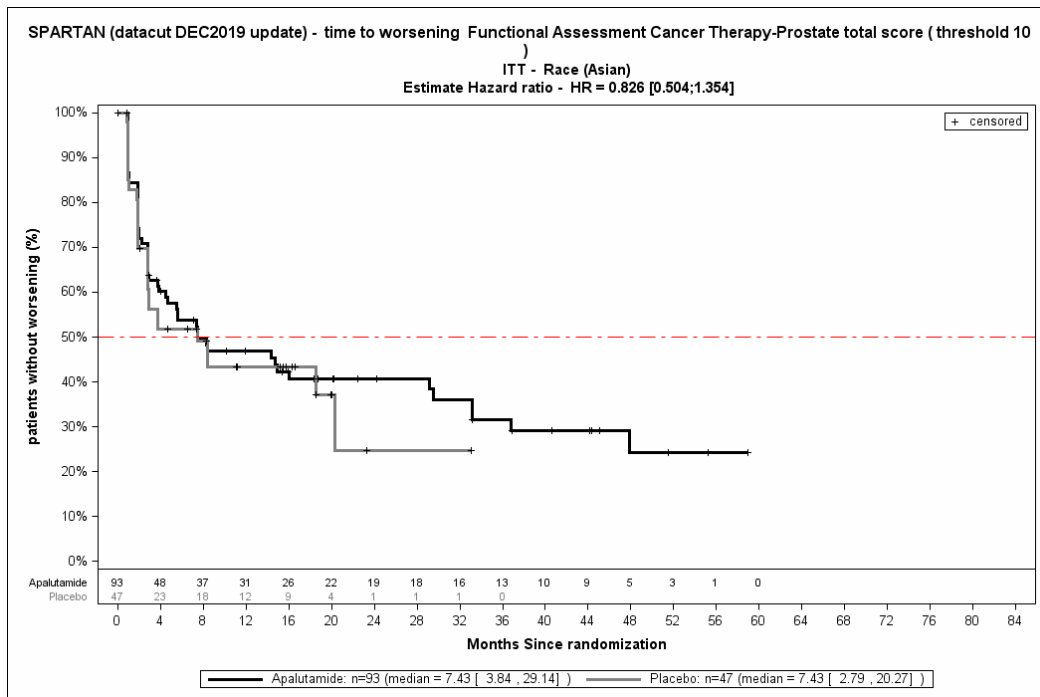


Abbildung 4-378: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: Total Score – Zeit bis zur Verschlechterung MID 10: Subgruppe Abstammung, Kategorie asiatische Herkunft aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

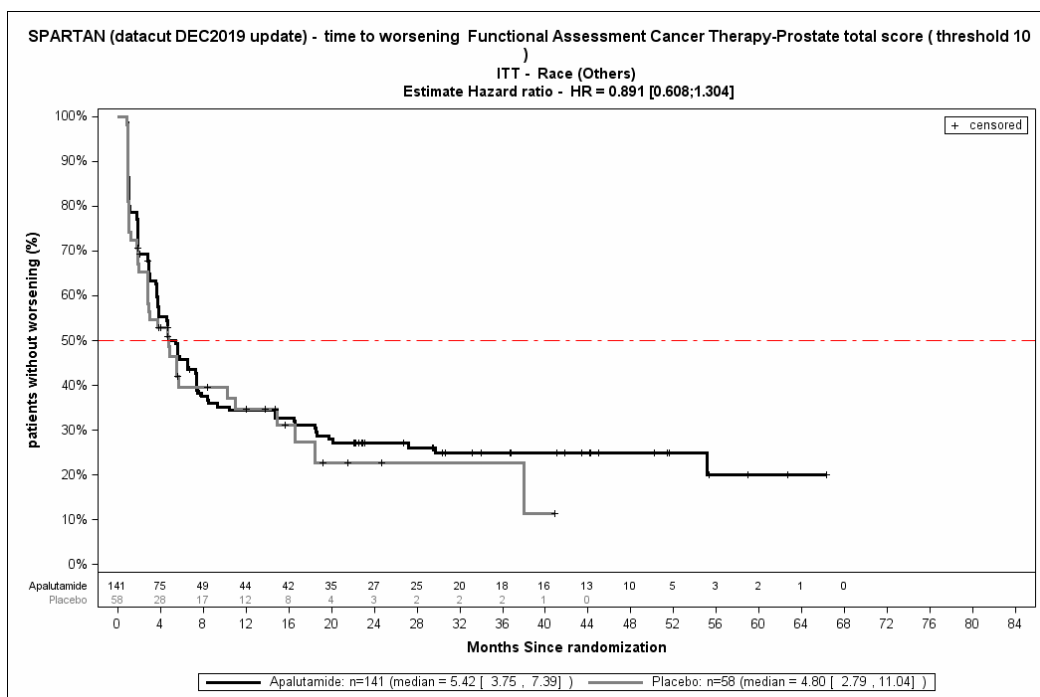


Abbildung 4-379: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: Total Score – Zeit bis zur Verschlechterung MID 10: Subgruppe Abstammung, Kategorie andere Herkunft aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: FACT-G – Zeit bis zur Verbesserung MID 5 Dezember

Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *FACT-G – Zeit bis zur Verbesserung MID 5* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: FACT-G – Zeit bis zur Verbesserung MID 7 – Dezember

Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *FACT-G – Zeit bis zur Verbesserung MID 7* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: FACT-G – Zeit bis zur Verbesserung MID 9 – Dezember

Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *FACT-G – Zeit bis zur Verbesserung MID 9* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung MID 5 – Dezember

Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung MID 5* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung MID 7 – Dezember

Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für den Endpunkt *FACT-P: FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung MID 7* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P: FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung MID 9 – Dezember

Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FACT-P: FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung MID 9* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Verdopplungszeit* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0344. In der Kategorie ≤ 6 Monate zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,77; 1,14]). In der Kategorie > 6 Monate zeigt sich im Hazard Ratio

ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,40 [1,03; 1,92]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung MID 9* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-380 und Abbildung 4-381.

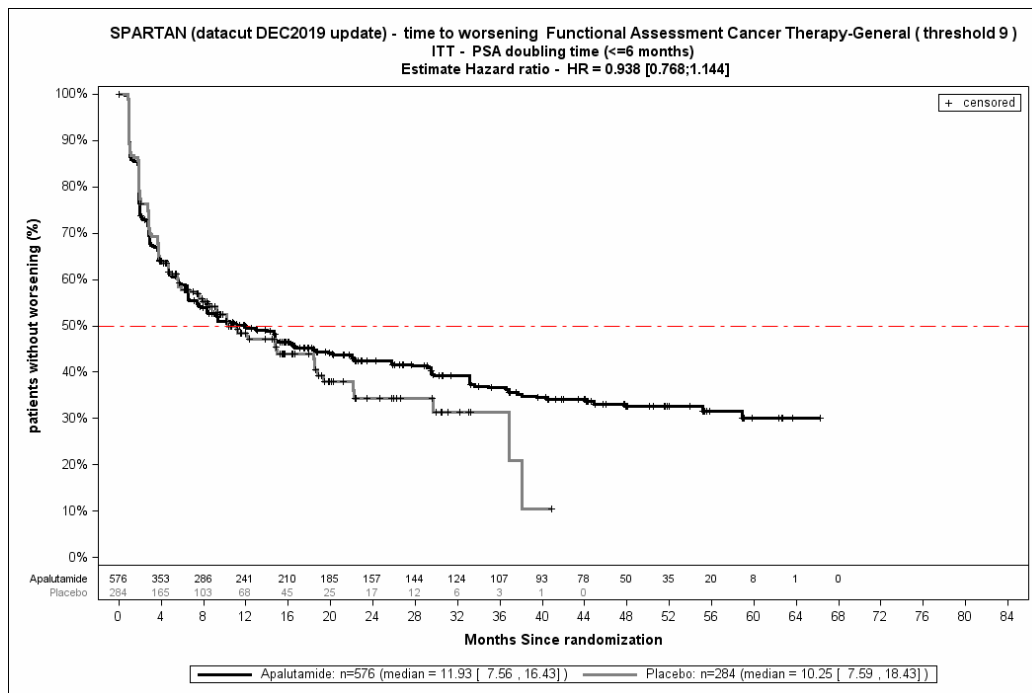


Abbildung 4-380: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung MID 9: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie ≤ 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

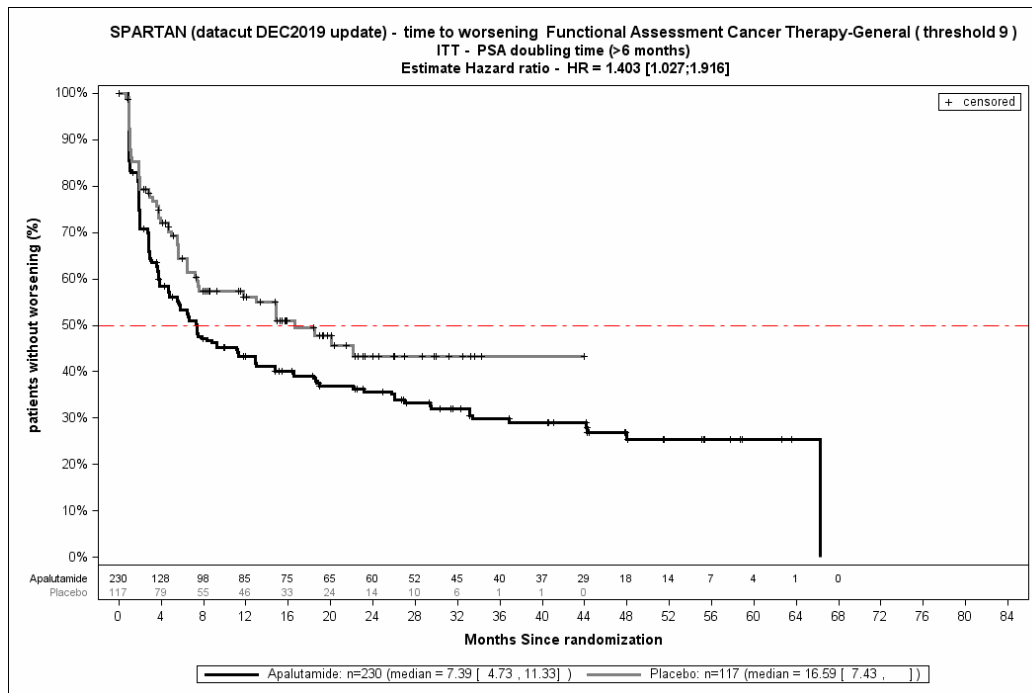


Abbildung 4-381: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-P: FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung MID 9: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie > 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

4.3.1.3.2.1.4 Subgruppenauswertung Hauptkategorien der Verträglichkeit

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Hauptkategorien der Verträglichkeit sind im Folgenden für den Dezember Datenschnitt dargestellt. Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests <0,05), die detaillierten Ergebnisse berichtet, sofern die unter Abschnitt 4.3.1.3.2 definierten Schwellenwerte überschritten werden.

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

Tabelle 4-127: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Hauptkategorien der Verträglichkeit aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Endpunkt Subgruppen	Verträglichkeit ^{a,b}			
	Jegliche UE	SUE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen
Alter (<65 vs. 65 - <75 vs. ≥ 75)	0,0125	0,6738	0,1736	0,4279
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,4807	0,0690	0,3578	0,5385
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,0630	0,3918	0,5735	0,3245
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,6845	0,1656	0,9812	0,5516
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,8245	0,6344	0,8532	0,6356
PSA-Wert zur Baseline (≤ Median vs. > Median)	0,1031	0,6099	0,6302	0,1348
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	0,7170	0,7306	0,7016	0,6381
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,6632	0,5155	0,4902	0,8947
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,8974	0,4165	0,8023	0,6806

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

ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Easter Cooperative Oncology Group, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PSADT=PSA-Verdopplungszeit
 a: Safety-Population.
 b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels *type III sum of squares* Test berechnet wurde.
 Quelle: (4)

Tabelle 4-128: Detaillierte Subgruppenauswertung für die Hauptkategorie Jegliche UE mit p<0,05 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hauptkategorie Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
<65	104/106 (98,1)	0,33 [0,13; 0,82]	39/43 (90,7)	0,36 [0,03; 0,92]	5,16 [0,92; 29,10]	1,08 [0,98; 1,20]	7,70 [-1,70; 17,00]	1,00 [0,68; 1,48]
65 - <75	294/306 (96,1)	0,57 [0,36; 0,92]	159/168 (94,6)	0,69 [0,33; 0,95]	1,50 [0,61; 3,71]	1,02 [0,98; 1,06]	1,70 [-2,30; 5,70]	0,95 [0,78; 1,16]
≥ 75	383/391 (98,0)	0,59 [0,43; 0,72]	175/187 (93,6)	0,89 [0,56; 1,18]	3,23 [1,30; 8,03]	1,05 [1,00; 1,09]	4,40 [0,60; 8,20]	1,42 [1,18; 1,71]

ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse
 a: Safety-Population
 b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
 c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).
 d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).
 Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Hauptkategorie der Verträglichkeit: Jegliche UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für die *Hauptkategorie der Verträglichkeit: Jegliche UE* in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0125. In der Kategorie <65 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,68; 1,48]). In der Kategorie 65 - <75 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,78; 1,16]). In der Kategorie ≥ 75 zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,42 [1,18; 1,71]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-382 bis Abbildung 4-384.

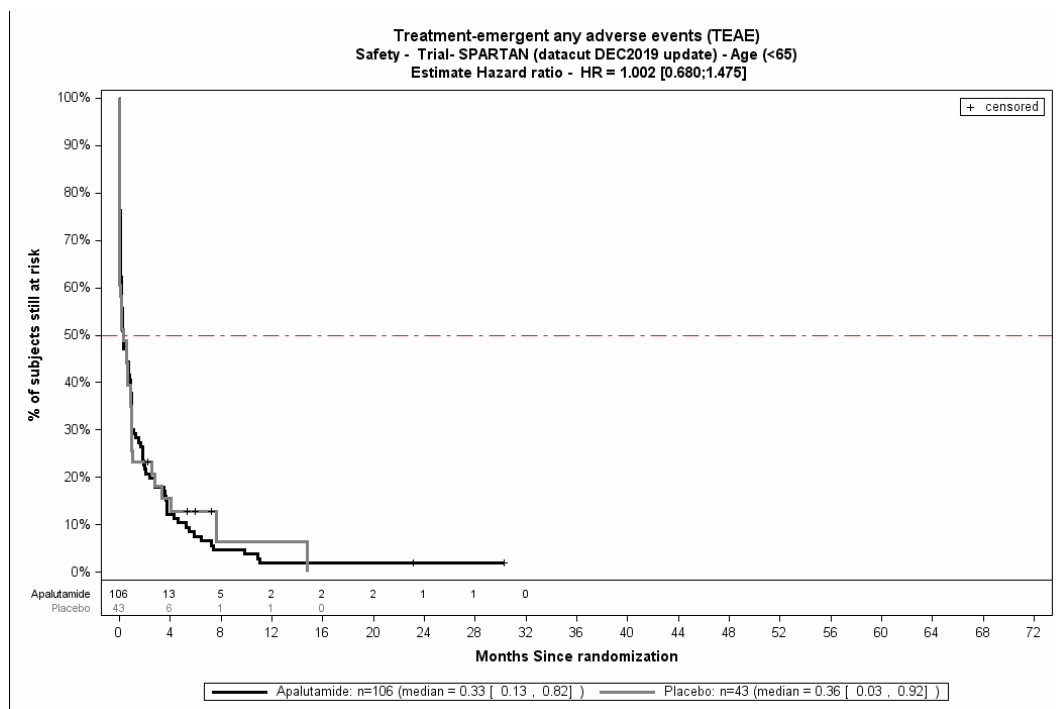


Abbildung 4-382: Kaplan-Meier-Kurve für die Hauptkategorie der Verträglichkeit: Jegliche UE: Subgruppe Alter, Kategorie <65 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

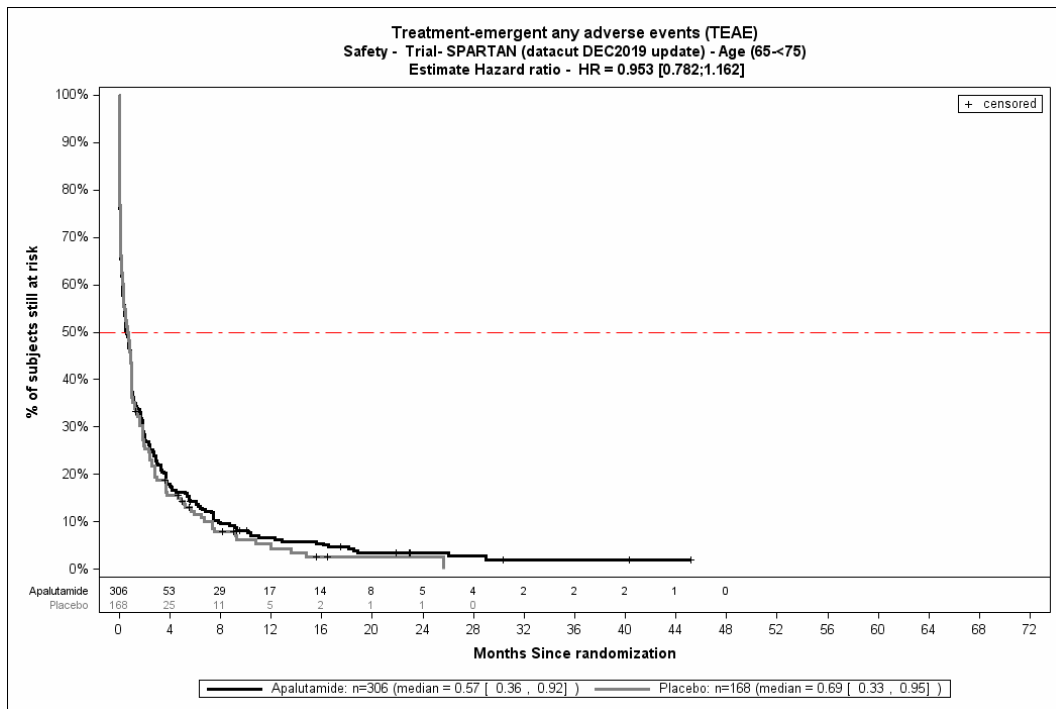


Abbildung 4-383: Kaplan-Meier-Kurve für die Hauptkategorie der Verträglichkeit: Jegliche UE: Subgruppe Alter, Kategorie 65 - <75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

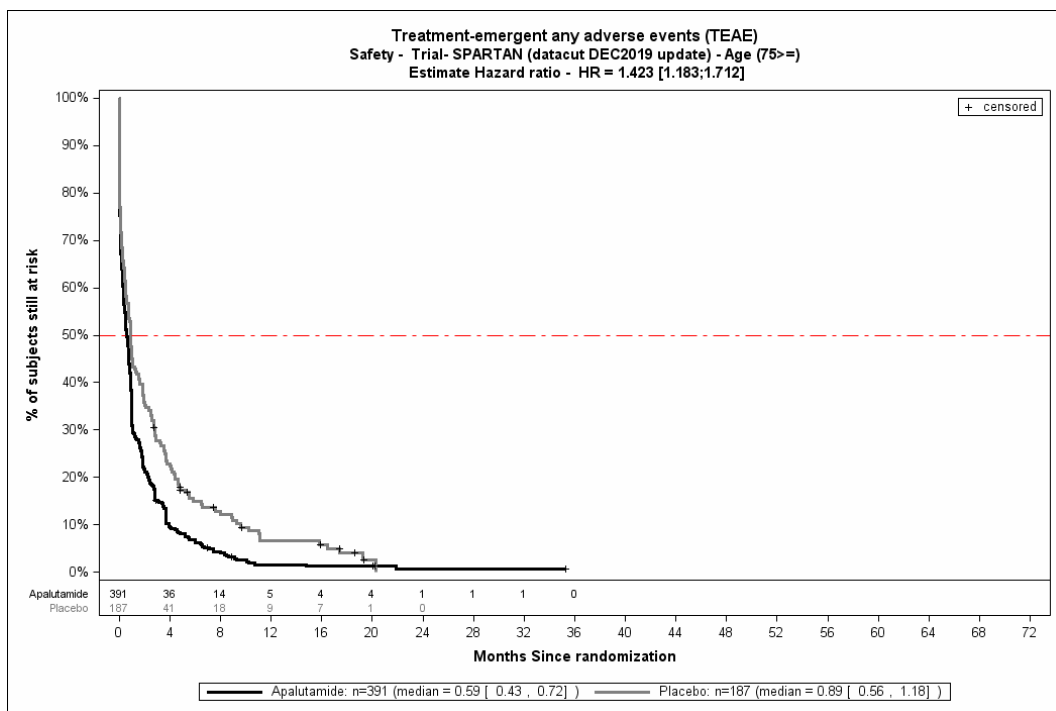


Abbildung 4-384: Kaplan-Meier-Kurve für die Hauptkategorie der Verträglichkeit: Jegliche UE: Subgruppe Alter, Kategorie ≥ 75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt
 Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Hauptkategorie der Verträglichkeit:
Schwerwiegende UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für die *Hauptkategorie der Verträglichkeit: Schwerwiegende UE* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Hauptkategorie der Verträglichkeit: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für die *Hauptkategorie der Verträglichkeit: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Hauptkategorie der Verträglichkeit: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für die *Hauptkategorie der Verträglichkeit: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

**4.3.1.3.2.1.5 Subgruppenauswertung Verträglichkeit – Detailauswertung Jegliche UE:
Signifikante SOC**

Für die in Abschnitt 4.3.1.3.1.12.1 dargestellten signifikanten SOC der Hauptkategorie *Jegliche UE* mit jeweils mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in den resultierenden Subgruppen und mindestens 10 aufgetretenen Ereignissen in einer der Subgruppen, werden im Folgenden die Ergebnisse der Interaktionstests für den Dezember Datenschnitt dargestellt. Für die Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) werden zudem die detaillierten Ergebnisse dargestellt, sofern die unter Abschnitt 4.3.1.3.2 definierten Schwellenwerte überschritten werden.

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

Tabelle 4-129: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten SOC der Hauptkategorie Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Endpunkt Subgruppen	Signifikante SOC: Hauptkategorie Jegliche UE ^{a,b}					
	Gefäßerkrankungen	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Erkrankungen des Nervensystems	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
Alter (<65 vs. 65 - <75 vs. ≥ 75)	0,6696	0,4217	0,9727	0,0752	0,5386	0,5305
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,2004	0,3648	0,4718	0,2118	0,4470	0,8704
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,3894	0,0517	0,0682	0,3449	0,2629	0,9597
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,8143	0,8251	0,0695	0,8161	0,8702	0,8095
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,9390	0,2093	0,1599	0,0726	0,5951	0,2206
PSA-Wert zur Baseline (≤ Median vs. > Median)	0,1231	0,6127	0,4920	0,3158	0,6368	0,5932

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

PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	0,6426	0,6972	0,2404	0,7640	0,7145	0,1664
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,6096	0,8120	0,4724	0,8939	0,7467	0,9382
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,2821	0,6887	0,7721	0,0884	0,8568	0,6968
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Easter Cooperative Oncology Group, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PSADT=PSA-Verdopplungszeit, SOC=System Organ Klasse a: Safety-Population. b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde. Quelle: (4)</p>						

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

Tabelle 4-130: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten SOC der Hauptkategorie Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Subgruppen \ Endpunkt	Signifikante SOC: Hauptkategorie Jegliche UE ^{a,b}		
	Untersuchungen	Endokrine Erkrankungen	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Alter (<65 vs. $65 - <75$ vs. ≥ 75)	0,5686	0,8243	0,5759
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,5021	0,6586	0,0888
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,2215	0,8469	0,0410
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,9130	0,8639	0,0065
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,1725	0,2634	0,3195
PSA-Wert zur Baseline (\leq Median vs. $>$ Median)	0,4110	0,1511	0,5016
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	0,1955	0,9791	0,0277
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,7062	0,3799	0,1705
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,8316	0,9859	0,6541

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

Subgruppen	Endpunkt	Signifikante SOC: Hauptkategorie Jegliche UE ^{a,b}		
		Untersuchungen	Endokrine Erkrankungen	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Easter Cooperative Oncology Group, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PSADT=PSA-Verdopplungszeit, SOC=System Organ Klasse a: Safety-Population. b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde. Quelle: (4)				

Tabelle 4-131: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit p<0,05 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: Region								
Nordamerika	174/283 (61,5)	8,77 [6,21; 12,03]	61/133 (45,9)	15,87 [8,48; NA]	1,83 [1,21; 2,78]	1,33 [1,08; 1,63]	15,00 [4,80; 25,30]	1,24 [0,92; 1,66]
Europa	211/395 (53,4)	22,31 [14,82; 28,32]	85/203 (41,9)	19,35 [11,04; NA]	1,59 [1,13; 2,25]	1,28 [1,06; 1,54]	11,60 [3,20; 20,00]	0,98 [0,76; 1,27]
Rest der Welt	62/125 (49,6)	15,57 [7,42; NA]	15/62 (24,2)	NA [NA; NA]	3,23 [1,60; 6,50]	2,11 [1,29; 3,46]	25,90 [12,10; 39,70]	2,50 [1,39; 4,48]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: vorherige Hormontherapie								
1	74/156 (47,4)	27,66 [11,43; 44,22]	33/83 (39,8)	23,72 [9,23; NA]	1,40 [0,80; 2,44]	1,20 [0,88; 1,62]	7,80 [-5,00; 20,70]	1,00 [0,66; 1,52]
≥ 2	371/642 (57,8)	13,50 [9,96; 19,35]	127/314 (40,4)	36,04 [14,75; NA]	2,00 [1,52; 2,64]	1,43 [1,23; 1,66]	17,30 [10,60; 24,00]	1,29 [1,05; 1,58]
unbekannt	2/5 (40,0)	37,75 [10,71; 37,75]	1/1 (100,0)	0,39 [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: PSA-Verdopplungszeit								
≤ 6 Monate	340/574 (59,2)	10,71 [8,31; 14,69]	111/282 (39,4)	23,72 [14,75; NA]	2,23 [1,67; 2,99]	1,50 [1,28; 1,76]	19,80 [12,80; 26,70]	1,36 [1,10; 1,69]
> 6 Monate	107/229 (46,7)	29,04 [24,97; 44,19]	50/116 (43,1)	18,20 [9,59; NA]	1,16 [0,74; 1,82]	1,08 [0,84; 1,39]	3,60 [-7,50; 14,70]	0,86 [0,61; 1,22]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, SOC=System Organ Klasse, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: SOC Gefäßerkrankungen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: SOC Gefäßerkrankungen* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: SOC Erkrankungen des Nervensystems – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: SOC Erkrankungen des Nervensystems* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: SOC Untersuchungen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: SOC Untersuchungen* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: SOC Endokrine Erkrankungen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: SOC Endokrine Erkrankungen* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für *Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0410. In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,24 [0,92; 1,66]). In der Kategorie Europa zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,76; 1,27]). In der Kategorie Rest der Welt zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,50 [1,39; 4,48]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für *Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* in der Analyse der Subgruppe *vorherige Hormontherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0065. In der Kategorie 1 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,66; 1,52]). In der Kategorie ≥ 2 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,29 [1,05; 1,58]). In der Kategorie unbekannt zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für *Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Verdopplungszeit* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0277. In der Kategorie ≤ 6 Monate zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,36 [1,10; 1,69]). In der Kategorie > 6 Monate zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,61; 1,22]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-385 bis Abbildung 4-391.

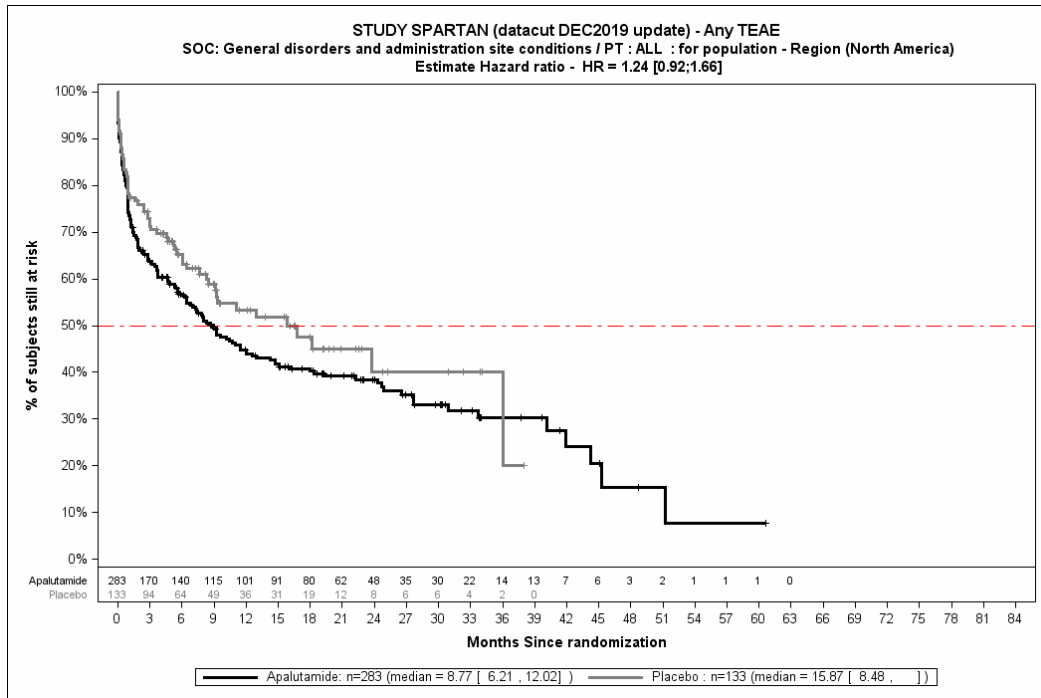


Abbildung 4-385: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

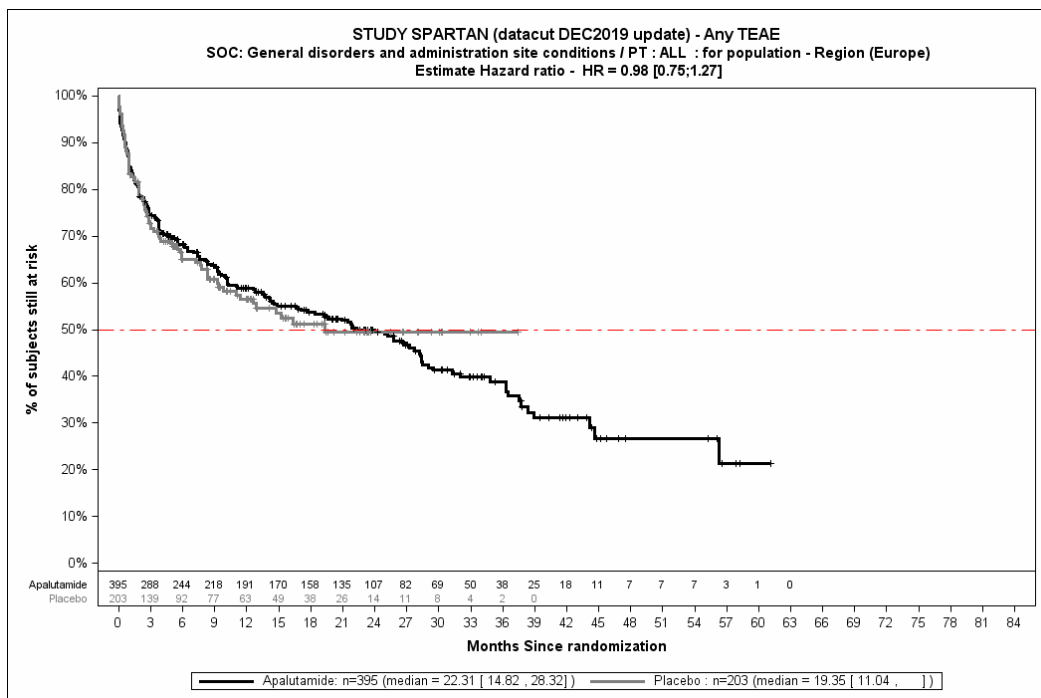


Abbildung 4-386: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Subgruppe Region, Kategorie Europa aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

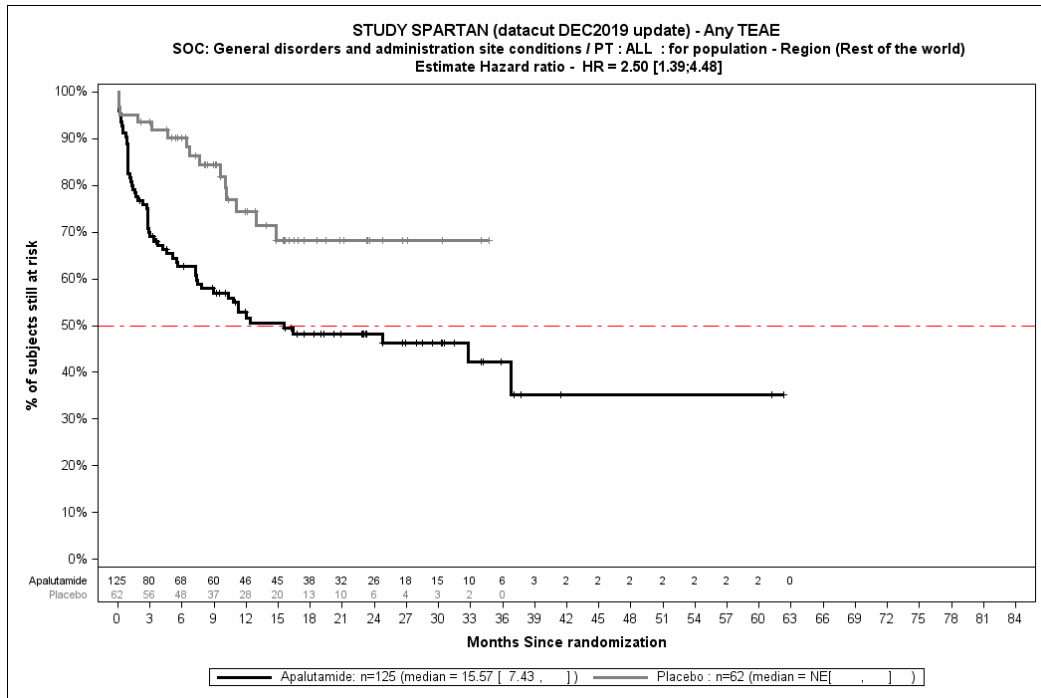


Abbildung 4-387: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Subgruppe Region, Kategorie Rest der Welt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

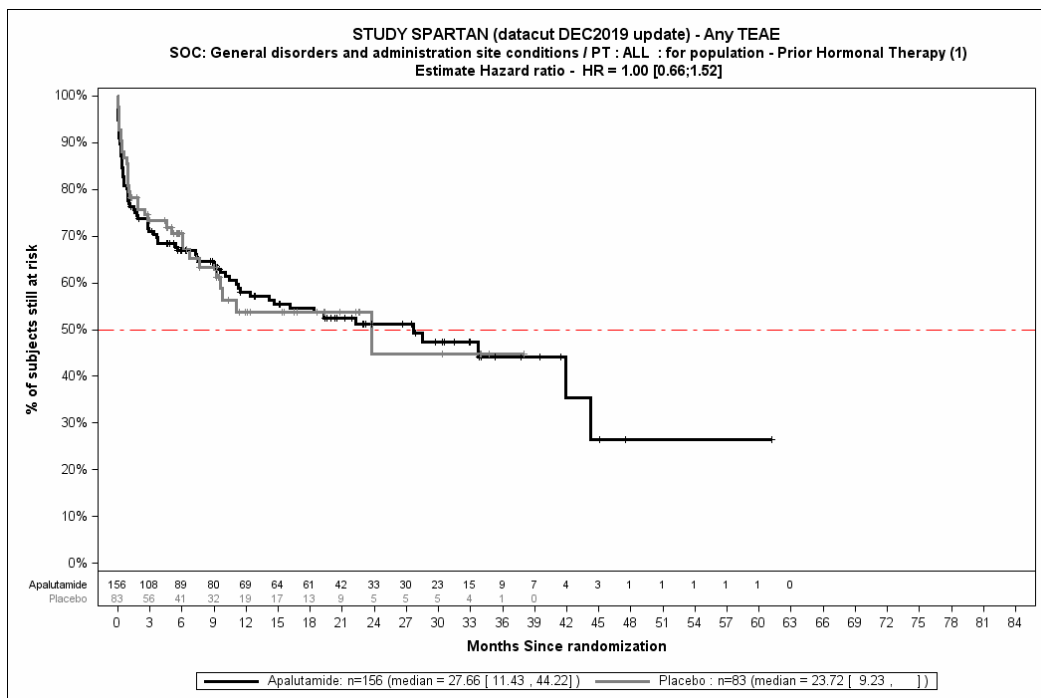


Abbildung 4-388: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Subgruppe vorherige Hormontherapie, Kategorie 1 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

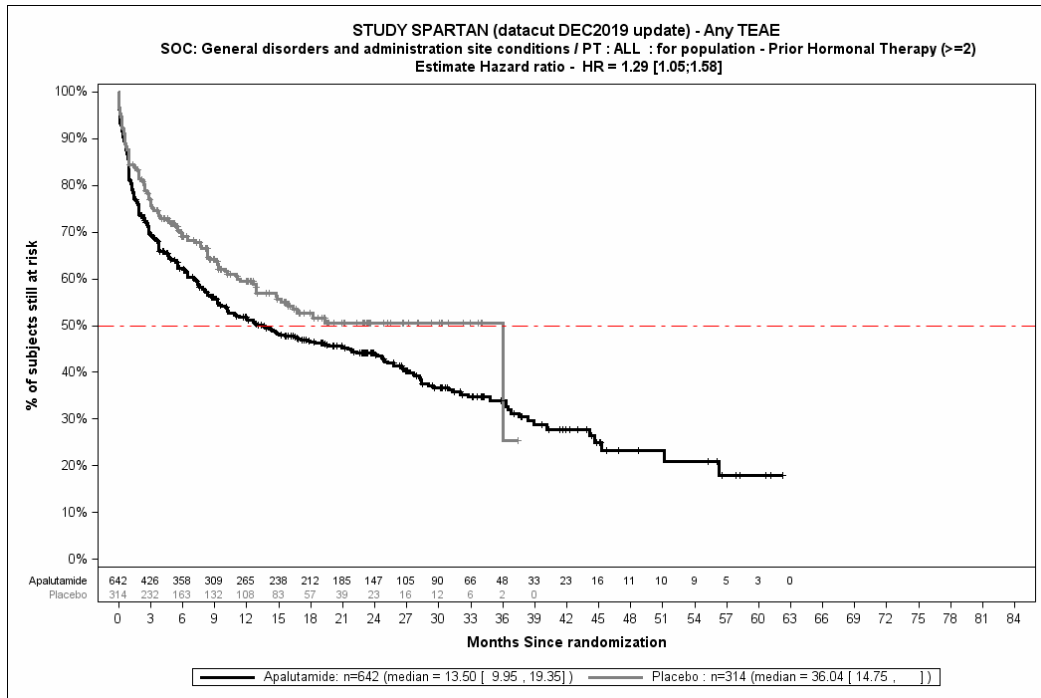


Abbildung 4-389: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Subgruppe vorherige Hormontherapie, Kategorie ≥ 2 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

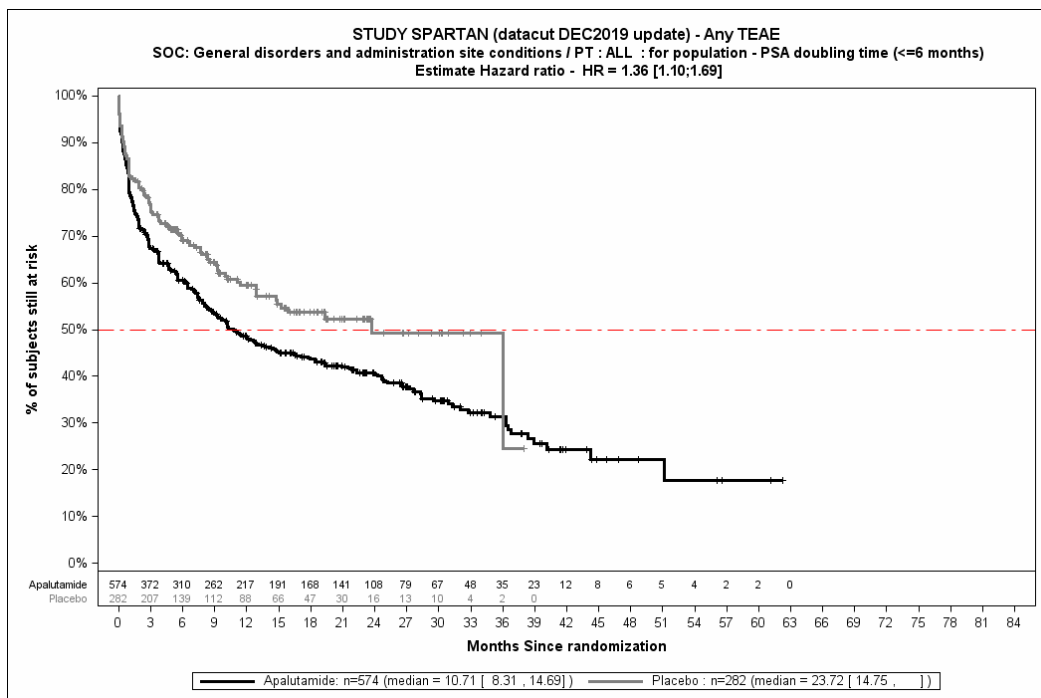


Abbildung 4-390: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie ≤ 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

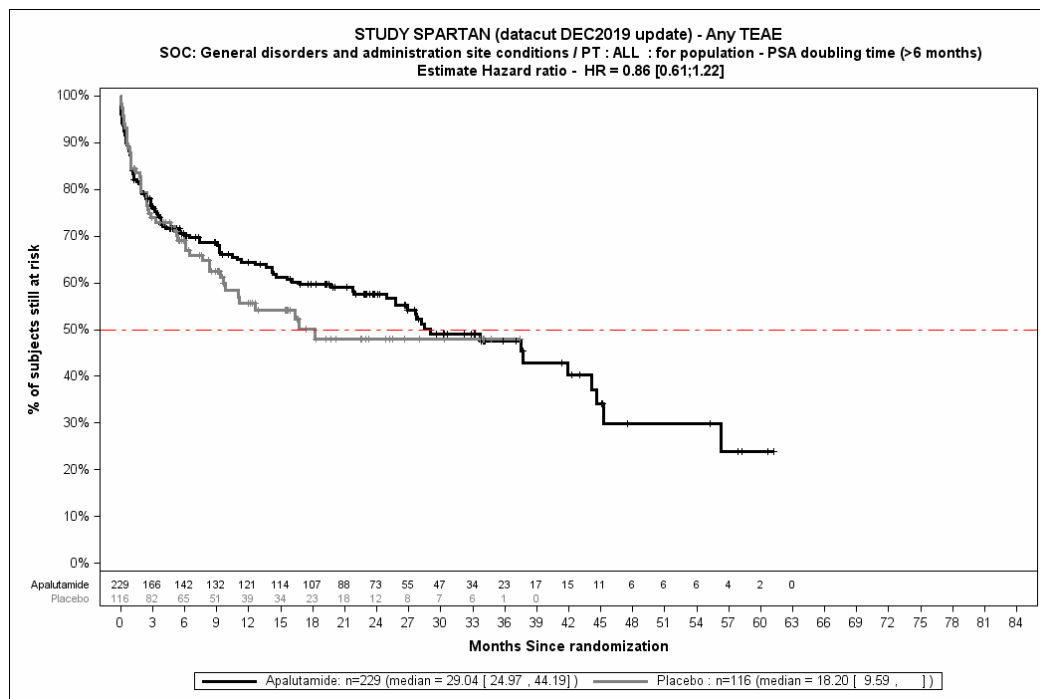


Abbildung 4-391: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie > 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

4.3.1.3.2.1.5.1 Subgruppenauswertung Verträglichkeit – Detailauswertung Jegliche UE: Signifikante PT

Für die in Abschnitt 4.3.1.3.1.12.1 dargestellten signifikanten PT der Hauptkategorie *Jegliche UE* mit jeweils mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in den resultierenden Subgruppen und mindestens 10 aufgetretenen Ereignissen in einer der Subgruppen, werden im Folgenden die Ergebnisse der Interaktionstests für den Dezember Datenschnitt dargestellt. Für die Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests <0,05) werden zudem die detaillierten Ergebnisse dargestellt, sofern die unter Abschnitt 4.3.1.3.2 definierten Schwellenwerte überschritten werden.

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

Tabelle 4-132: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten PT der Hauptkategorie Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Endpunkt Subgruppen	Signifikante PT: Hauptkategorie Jegliche UE ^{a,b}					
	Obstipation	Schmerzen Oberbauch	Ermüdung	Fieber	Arthralgie	Rückenschmerzen
Alter (<65 vs. 65 - <75 vs. ≥ 75)	0,2743	0,6411	0,4112	0,5394	0,8915	0,2330
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,0623	0,6283	0,2683	0,8274	0,9001	0,5419
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,0071	0,3582	0,0039	0,0153	0,7080	0,7793
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	1,0000	0,9956	0,4597	0,6957	0,9028	0,8840
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,8842	0,0761	0,8355	0,7412	0,0301	0,9319
PSA-Wert zur Baseline (≤ Median vs. > Median)	0,7407	0,1972	0,7813	0,2393	0,8679	0,2318
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	0,2379	0,5166	0,0362	0,0631	0,6602	0,5274

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

Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,0566	0,9654	0,3767	0,6950	0,4088	0,9817
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,6100	0,9246	0,5034	0,5078	0,8282	0,0434
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Easter Cooperative Oncology Group, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PSADT=PSA-Verdopplungszeit</p> <p>a: Safety-Population.</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde.</p> <p>Quelle: (4)</p>						

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

Tabelle 4-133: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten PT der Hauptkategorie Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Endpunkt Subgruppen	Signifikante PT: Hauptkategorie Jegliche UE ^{a,b}					
	Harnwegsinfektion	Hitzewallung	Ausschlag	Pruritus	Ausschlag makulo-papulös	Alopezie
Alter (<65 vs. 65 - <75 vs. ≥ 75)	0,0340	0,1365	0,4396	0,6735	0,6499	0,9777
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,1242	0,8878	0,9946	0,6852	1,0000	1,0000
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,2197	0,7619	0,4543	0,5001	0,9998	0,7370
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,0001	0,5505	0,9985	0,7141	0,9999	0,9867
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,5039	0,2596	0,9329	0,9820	0,9860	0,9869
PSA-Wert zur Baseline (≤ Median vs. > Median)	0,6258	0,5092	0,6333	0,5879	0,9854	0,5873
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	0,7456	0,8404	0,3966	0,5564	0,5576	0,8903

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

Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,2639	0,2111	0,9348	0,1459	0,9880	0,9871
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,4209	0,4842	0,4255	0,4833	0,9879	0,9897
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Easter Cooperative Oncology Group, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PSADT=PSA-Verdopplungszeit</p> <p>a: Safety-Population.</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde.</p> <p>Quelle: (4)</p>						

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

Tabelle 4-134: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten PT der Hauptkategorie Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Endpunkt Subgruppen	Signifikante PT: Hauptkategorie Jegliche UE ^{a,b}					
	Ausschlag generalisiert	Geschmacksstörung	Hypercholesterinämie	Hypertriglyzeridämie	Hämaturie	Pollakisurie
Alter (<65 vs. 65 - <75 vs. ≥ 75)	0,9999	0,1898	0,9645	0,9998	0,1588	0,9439
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	1,0000	0,7162	0,5484	0,8466	0,8972	0,7858
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	1,0000	0,6360	0,9998	0,9507	0,4043	0,3174
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,9999	0,9568	0,9211	0,9998	0,8630	0,3428
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,9902	0,9872	0,0395	0,1231	0,7258	0,4406
PSA-Wert zur Baseline (≤ Median vs. > Median)	0,9902	0,8522	0,9941	0,4028	0,5238	0,7019
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	0,9911	0,9909	0,8684	0,9553	0,8393	0,4111

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

Endpunkt Subgruppen	Signifikante PT: Hauptkategorie Jegliche UE ^{a,b}					
	Ausschlag generalisiert	Geschmacksstörung	Hypercholesterinämie	Hypertriglyzeridämie	Hämaturie	Pollakisurie
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,9924	0,9854	0,9830	0,9855	0,1371	0,6026
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,9923	0,9190	0,0716	0,4273	0,8952	0,7310

ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Easter Cooperative Oncology Group, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PSADT=PSA-Verdopplungszeit
a: Safety-Population.
b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels *type III sum of squares* Test berechnet wurde.
Quelle: (4)

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

Tabelle 4-135: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten PT der Hauptkategorie Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Endpunkt Subgruppen	Signifikante PT: Hauptkategorie Jegliche UE ^{a,b}					
	Nykturie	Harnretention	Hydronephrose	Harndrang	Sturz	Gewicht erniedrigt
Alter (<65 vs. 65 - <75 vs. ≥ 75)	0,4510	0,4819	0,3285	0,6117	0,5873	0,6063
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,1928	0,3337	0,5752	0,8871	0,2533	0,4733
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,5002	0,3399	0,4661	0,6143	0,2577	0,4211
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,4894	0,8834	0,8960	0,9887	0,9114	0,1455
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,8812	0,9008	0,6810	0,7944	0,3927	0,2595
PSA-Wert zur Baseline (≤ Median vs. > Median)	0,4224	0,6338	0,8738	0,0417	0,5848	0,2260
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	0,5266	0,8035	0,3131	0,1458	0,0371	0,2797

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

Endpunkt Subgruppen	Signifikante PT: Hauptkategorie Jegliche UE ^{a,b}					
	Nykturie	Harnretention	Hydronephrose	Harndrang	Sturz	Gewicht erniedrigt
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,4478	0,5297	0,9887	0,4616	0,9160	0,2028
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,1341	0,5355	0,3778	0,7709	0,7364	0,1291
ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Easter Cooperative Oncology Group, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PSADT=PSA-Verdopplungszeit a: Safety-Population. b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde. Quelle: (4)						

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

Tabelle 4-136: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten PT der Hauptkategorie Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Subgruppen / Endpunkt	Signifikante PT: Hauptkategorie Jegliche UE ^{a,b}		
	Thyreotropin im Blut erhöht	Kreatinin im Blut	Hypothyreose
Alter (<65 vs. 65 - <75 vs. ≥ 75)	0,9982	0,4330	0,9702
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,7334	0,8878	0,9451
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,9999	0,7469	0,9799
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,9999	0,6728	0,5730
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,9881	0,3581	0,5489
PSA-Wert zur Baseline (≤ Median vs. > Median)	0,7708	0,6483	0,6252
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	0,9903	0,8126	0,9817
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,9907	0,9884	0,7637
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,1455	0,9873	0,9841
ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Easter Cooperative Oncology Group, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PSADT=PSA-Verdopplungszeit a: Safety-Population. b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde. Quelle: (4)			

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

Tabelle 4-137: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: PT Obstipation mit p<0,05 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE: PT Obstipation, Subgruppe: Region								
Nordamerika	39/283 (13,8)	NA [48,59; NA]	28/133 (21,1)	NA [21,91; NA]	0,61 [0,35; 1,03]	0,66 [0,42; 1,02]	-7,2 [-15,3; 0,9]	0,40 [0,24; 0,67]
Europa	44/395 (11,1)	NA [NA; NA]	21/203 (10,3)	NA [NA; NA]	1,06 [0,61; 1,83]	1,05 [0,64; 1,72]	0,5 [-4,7; 5,8]	0,74 [0,43; 1,26]
Rest der Welt	25/125 (20,0)	NA [39,89; NA]	4/62 (6,5)	NA [NA; NA]	4,04 [1,25; 13,08]	3,07 [1,15; 8,21]	13,8 [4,7; 22,9]	2,41 [0,82; 7,06]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-138: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: PT Ermüdung mit p<0,05 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE: PT Ermüdung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	125/283 (44,2)	51,19 [14,75; NA]	40/133 (30,1)	NA [33,18; NA]	1,81 [1,16; 2,83]	1,45 [1,08; 1,94]	13,60 [3,90; 23,30]	1,41 [0,98; 2,03]
Europa	95/395 (24,1)	NA [NA; NA]	44/203 (21,7)	NA [NA; NA]	1,16 [0,77; 1,73]	1,12 [0,82; 1,53]	2,60 [-4,50; 9,70]	0,92 [0,64; 1,33]
Rest der Welt	41/125 (32,8)	45,73 [33,94; NA]	1/62 (1,6)	NA [NA; NA]	31,42 [3,94; 250,73]	20,36 [2,75; 150,59]	31,00 [22,20; 39,80]	21,03 [2,89; 153,30]
Jegliche UE: PT Ermüdung, Subgruppe: PSA-Verdopplungszeit								
≤ 6 Monate	199/574 (34,7)	45,73 [38,90; NA]	55/282 (19,5)	NA [NA; NA]	2,19 [1,55; 3,08]	1,77 [1,36; 2,30]	15,00 [9,00; 21,10]	1,66 [1,23; 2,24]
> 6 Monate	62/229 (27,1)	NA [44,19; NA]	30/116 (25,9)	NA [33,18; NA]	1,06 [0,64; 1,76]	1,05 [0,72; 1,52]	1,20 [-8,70; 11,10]	0,94 [0,60; 1,46]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-139: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: PT Fieber mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE: PT Fieber, Subgruppe: Region								
Nordamerika	20/283 (7,1)	NA [NA; NA]	6/133 (4,5)	NA [NA; NA]	1,75 [0,66; 4,59]	1,69 [0,66; 4,29]	2,90 [-1,70; 7,40]	1,38 [0,55; 3,47]
Europa	84/395 (21,3)	NA [56,25; NA]	22/203 (10,8)	NA [NA; NA]	2,22 [1,34; 3,67]	1,95 [1,26; 3,02]	10,30 [4,50; 16,20]	1,58 [0,98; 2,54]
Rest der Welt	2/125 (1,6)	NA [NA; NA]	6/62 (9,7)	NA [NA; NA]	0,14 [0,03; 0,74]	0,16 [0,03; 0,78]	-8,30 [-16,20; -0,50]	0,14 [0,03; 0,69]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-140: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: PT Arthralgie mit p<0,05 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE: PT Arthralgie, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	129/621 (20,8)	57,20 [45,17; NA]	21/310 (6,8)	NA [NA; NA]	3,58 [2,21; 5,79]	3,05 [1,97; 4,73]	14,00 [9,70; 18,30]	2,23 [1,40; 3,56]
1	29/182 (15,9)	NA [39,92; NA]	12/88 (13,6)	NA [NA; NA]	1,22 [0,58; 2,55]	1,18 [0,64; 2,19]	2,50 [-6,50; 11,40]	0,93 [0,47; 1,84]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-141: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: PT Rückenschmerzen mit p<0,05 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE: PT Rückenschmerzen, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	122/670 (18,2)	54,54 [45,77; NA]	51/334 (15,3)	NA [NA; NA]	1,24 [0,87; 1,77]	1,19 [0,89; 1,61]	2,90 [-1,90; 7,80]	0,81 [0,57; 1,13]
N1	19/133 (14,3)	48,56 [39,52; 48,56]	10/64 (15,6)	NA [NA; NA]	0,90 [0,39; 2,07]	0,91 [0,45; 1,86]	-1,30 [-12,00; 9,30]	0,30 [0,13; 0,74]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-142: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: PT Harnwegsinfektion mit p<0,05 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE: PT Harnwegsinfektion, Subgruppe: Alter								
<65	6/106 (5,7)	NA [NA; NA]	3/43 (7,0)	NA [21,75; NA]	0,82 [0,20; 3,32]	0,82 [0,22; 3,11]	-1,30 [-10,50; 7,90]	0,51 [0,12; 2,21]
65 - <75	36/306 (11,8)	NA [NA; NA]	8/168 (4,8)	NA [NA; NA]	2,71 [1,22; 6,04]	2,49 [1,18; 5,27]	7,00 [2,20; 11,90]	1,57 [0,72; 3,43]
≥ 75	41/391 (10,5)	53,65 [43,14; NA]	29/187 (15,5)	34,96 [34,96; NA]	0,65 [0,39; 1,09]	0,69 [0,44; 1,08]	-4,80 [-10,80; 1,20]	0,40 [0,23; 0,67]
Jegliche UE: PT Harnwegsinfektion, Subgruppe: vorherige Hormontherapie								
1	14/156 (9,0)	53,65 [43,14; NA]	3/83 (3,6)	NA [30,39; NA]	2,62 [0,75; 9,24]	2,48 [0,76; 8,03]	5,50 [-0,60; 11,70]	1,77 [0,47; 6,62]
≥ 2	68/642 (10,6)	NA [NA; NA]	36/314 (11,5)	NA [34,96; NA]	0,91 [0,60; 1,41]	0,92 [0,63; 1,35] p=0,6831	-0,90 [-5,10; 3,40] p=0,6870	0,56 [0,37; 0,86] p=0,0074
unbekannt	1/5 (20,0)	NA [11,30; NA]	1/1 (100,0)	0,49 [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).								
Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-143: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: PT Hypercholesterinämie mit p<0,05 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE: PT Hypercholesterinämie, Subgruppe: Baseline ECOG Performance Status								
0	56/621 (9,0)	NA [NA; NA]	3/310 (1,0)	NA [NA; NA]	10,90 [3,30; 36,03]	9,57 [3,01; 30,44]	8,20 [5,70; 10,70]	6,65 [2,07; 21,38]
1	5/182 (2,7)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3)	NA [NA; NA]	1,05 [0,19; 5,67]	1,04 [0,20; 5,37]	0,10 [-3,80; 4,00]	0,83 [0,15; 4,42]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-144: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: PT Harndrang mit p<0,05 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE: PT Harndrang, Subgruppe: Baseline PSA-Wert								
≤ Median	5/403 (1,2)	NA [NA; NA]	9/201 (4,5)	NA [NA; NA]	0,28 [0,09; 0,84]	0,28 [0,09; 0,87]	-3,10 [-6,20; -0,10]	0,22 [0,07; 0,68]
> Median	14/400 (3,5)	NA [55,03; NA]	3/197 (1,5)	NA [NA; NA]	2,20 [0,62; 7,74]	2,15 [0,63; 7,40]	1,80 [-0,70; 4,30]	1,01 [0,26; 3,86]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

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

Tabelle 4-145: Detaillierte Subgruppenauswertung für Jegliche UE: PT Sturz mit $p < 0,05$ aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE: PT Sturz, Subgruppe: PSA-Verdopplungszeit								
≤ 6 Monate	125/574 (21,8)	44,72 [42,45; NA]	19/282 (6,7)	NA [NA; NA]	3,88 [2,34; 6,43]	3,25 [2,05; 5,15]	15,10 [10,60; 19,60]	2,05 [1,26; 3,35]
> 6 Monate	51/229 (22,3)	NA [45,04; NA]	19/116 (16,4)	NA [32,26; NA]	1,46 [0,82; 2,62]	1,36 [0,84; 2,19]	5,90 [-2,70; 14,50]	0,94 [0,55; 1,62]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Obstipation – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für *Jegliche UE: PT Obstipation* in der Analyse der Subgruppe Region ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0071. In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,40 [0,24; 0,67]). In der Kategorie Europa zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,74 [0,43; 1,26]). In der Kategorie Rest der Welt zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,41 [0,82; 7,06]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die *PT Obstipation* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-392 bis Abbildung 4-394.

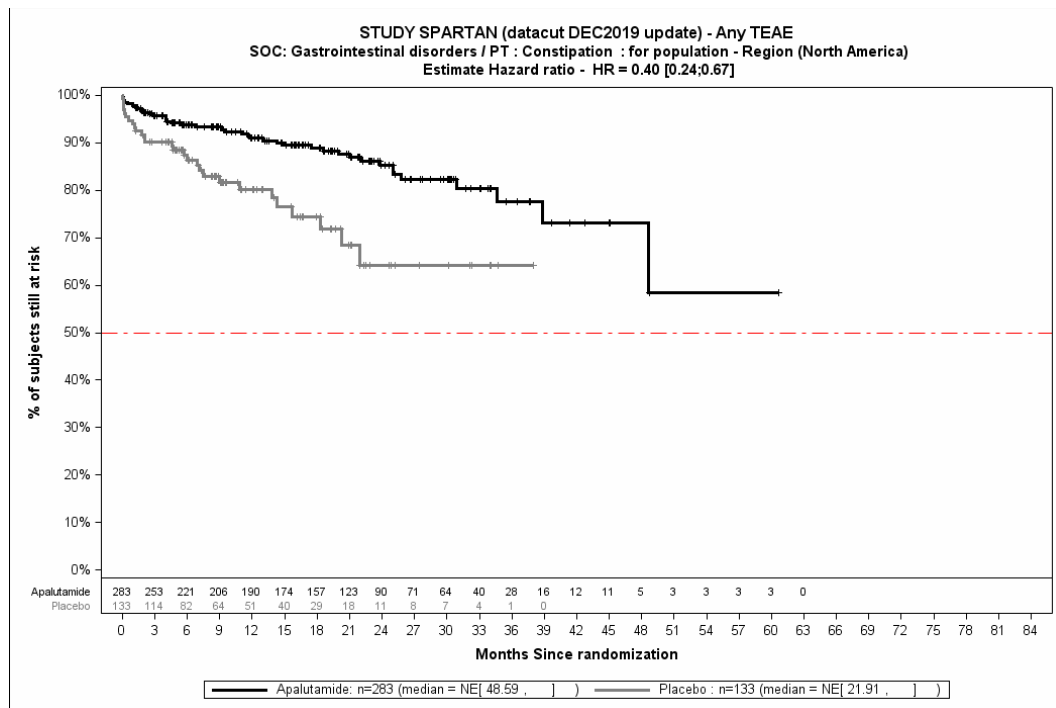


Abbildung 4-392: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Obstipation: Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

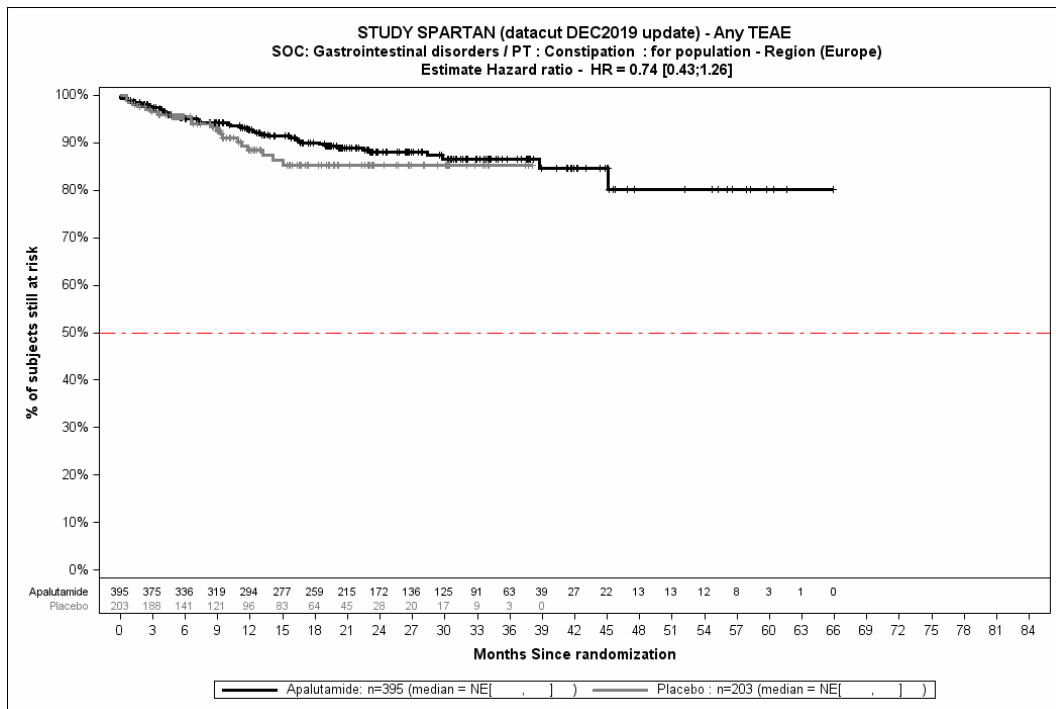


Abbildung 4-393: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Obstipation: Subgruppe Region, Kategorie Europa aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

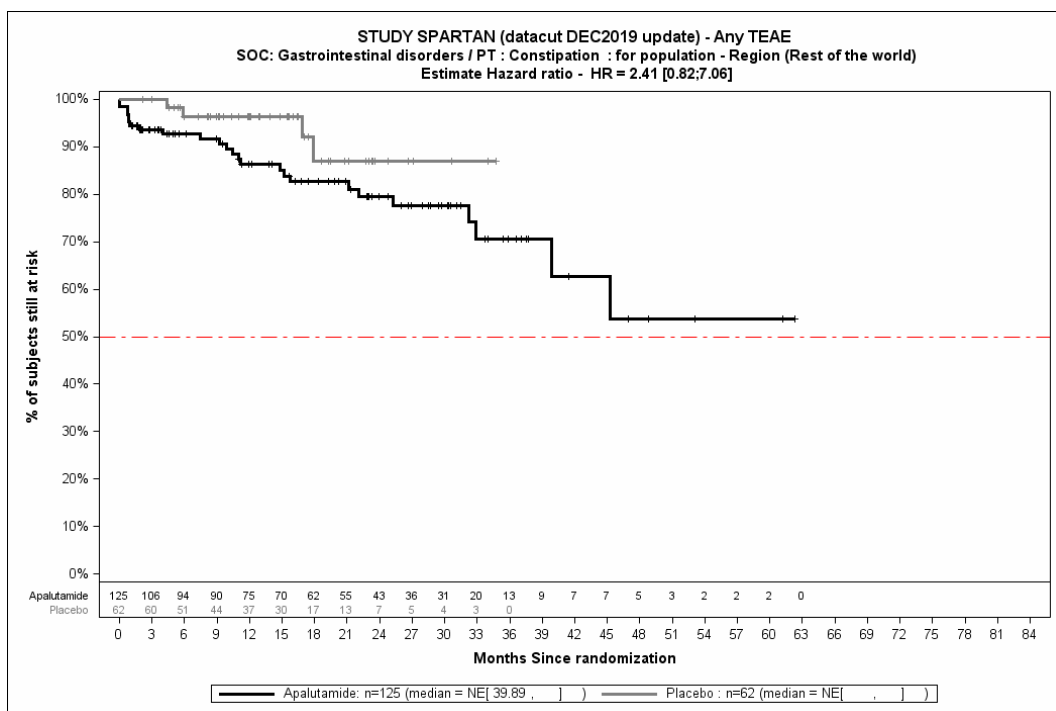


Abbildung 4-394: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Obstipation: Subgruppe Region, Kategorie Rest der Welt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Schmerzen Oberbauch – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: PT Schmerzen Oberbauch* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Ermüdung – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für *Jegliche UE: PT Ermüdung* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0039. In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,41 [0,98; 2,03]). In der Kategorie Europa zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,64; 1,33]). In der Kategorie Rest der Welt zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=21,03 [2,89; 153,30]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für *Jegliche UE: PT Ermüdung* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Verdopplungszeit* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0362. In der Kategorie ≤ 6 Monate zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,66 [1,23; 2,24]). In der Kategorie > 6 Monate zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,60; 1,46]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die *PT Ermüdung* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-395 bis Abbildung 4-399.

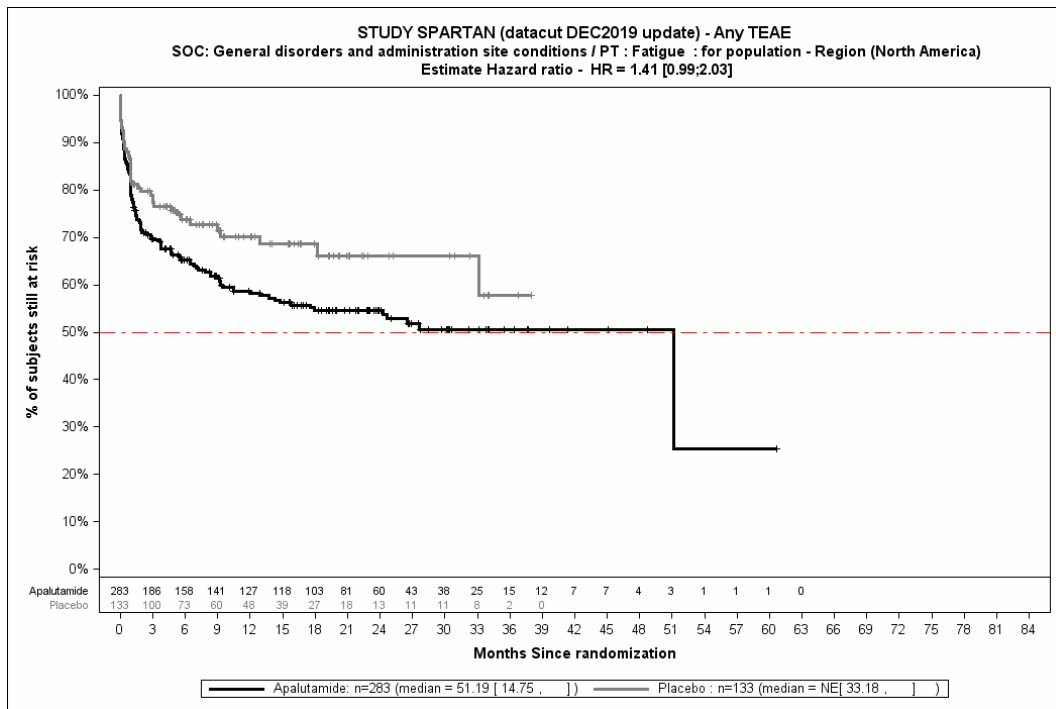


Abbildung 4-395: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Ermüdung: Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

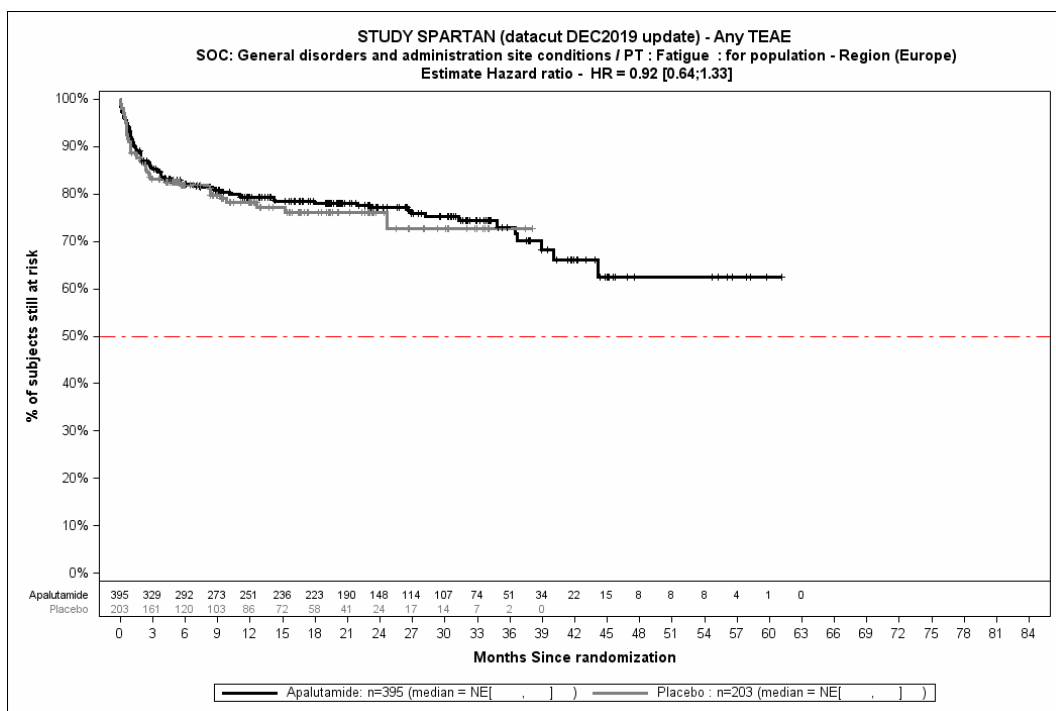


Abbildung 4-396: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Ermüdung: Subgruppe Region, Kategorie Europa aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

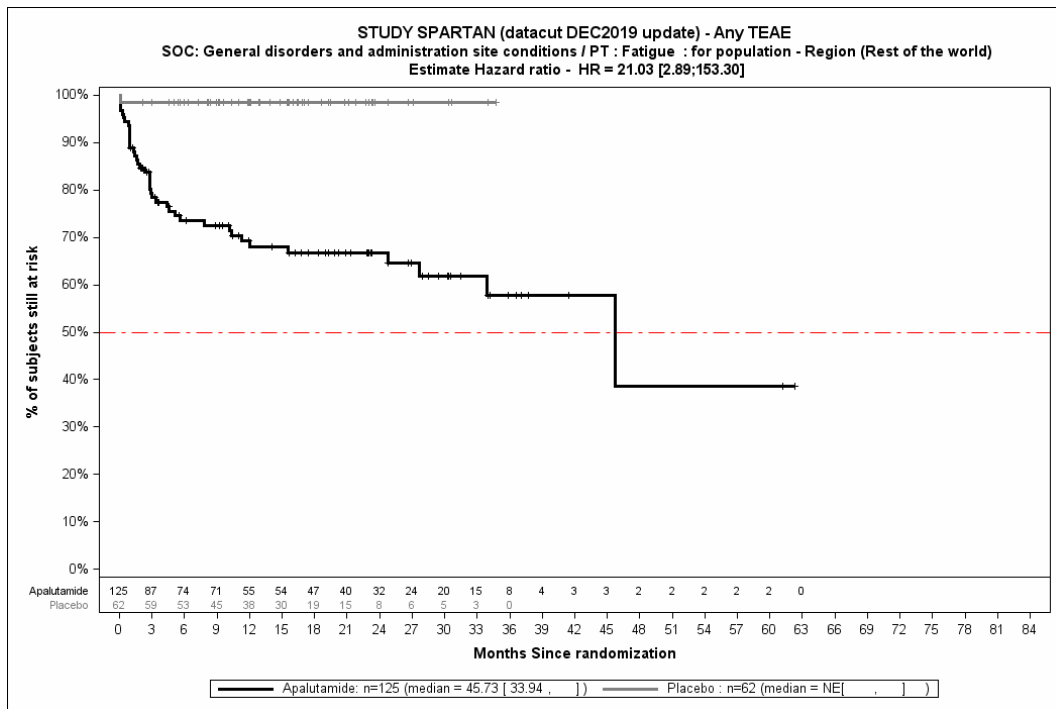


Abbildung 4-397: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Ermüdung: Subgruppe Region, Kategorie Rest der Welt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

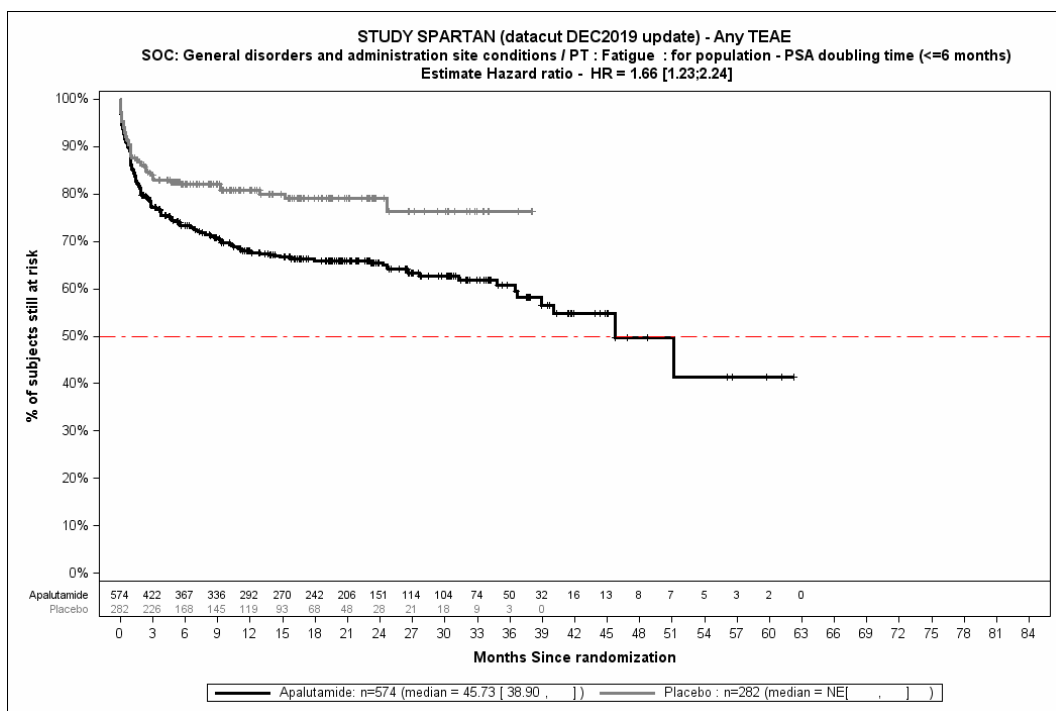


Abbildung 4-398: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Ermüdung: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie ≤ 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

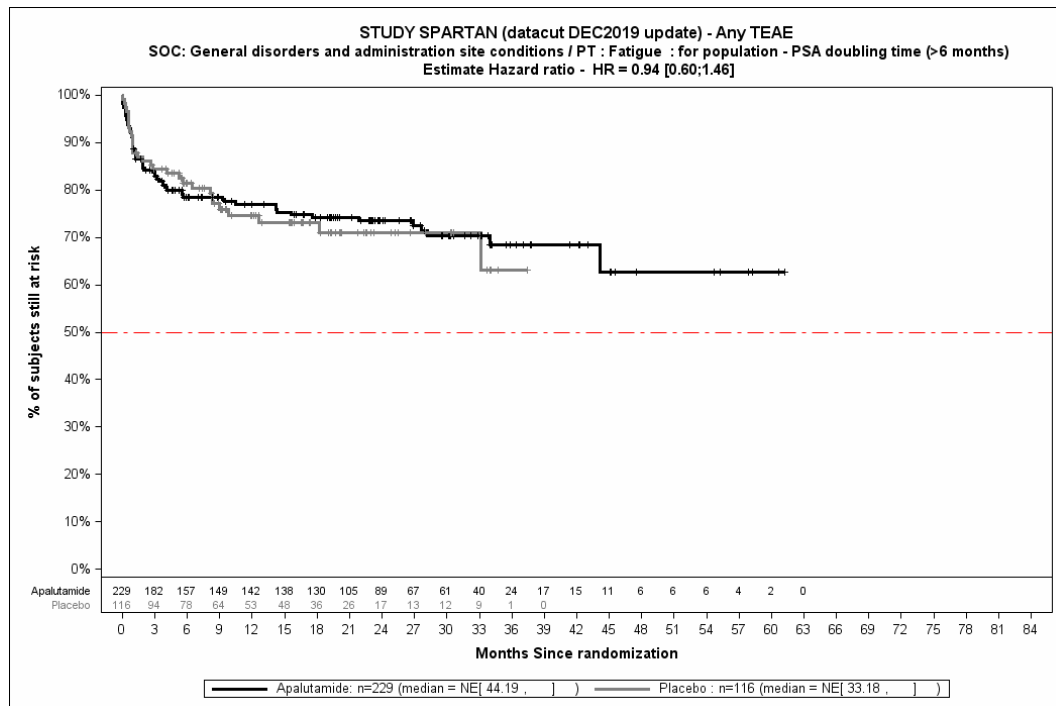


Abbildung 4-399: Kaplan-Meier-Kurve für PT Ermüdung: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie > 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Fieber – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für *Jegliche UE: PT Fieber* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0153. In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,38 [0,55; 3,47]). In der Kategorie Europa zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,58 [0,98; 2,54]). In der Kategorie Rest der Welt zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,14 [0,03; 0,69]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die *PT Fieber* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-400 bis Abbildung 4-402.

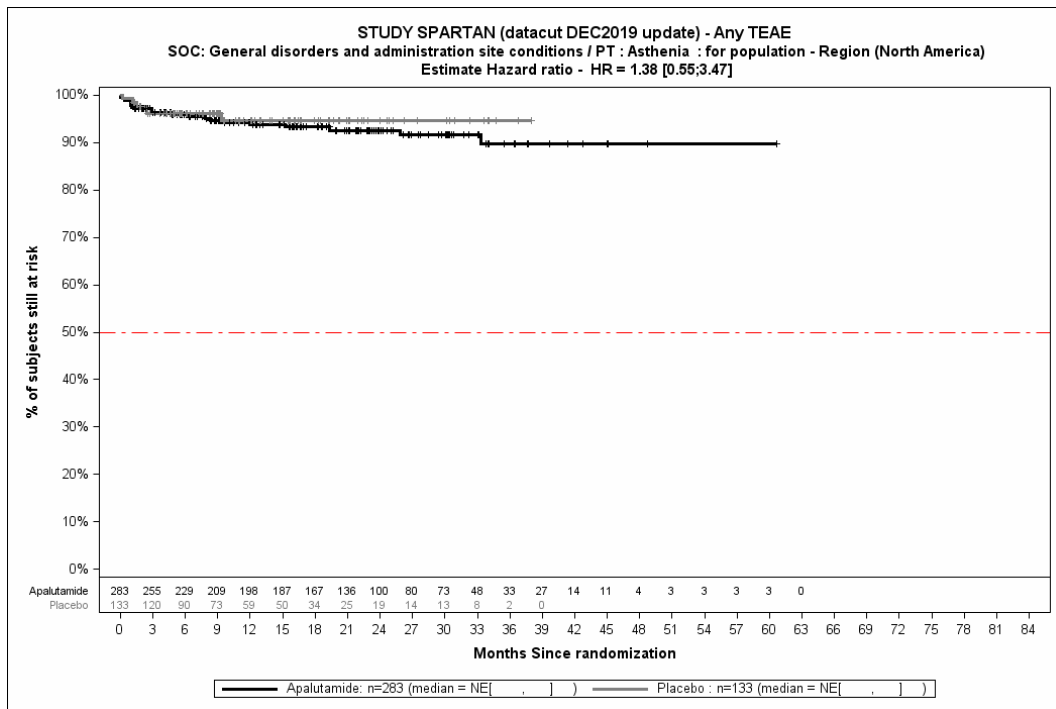


Abbildung 4-400: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Fieber: Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

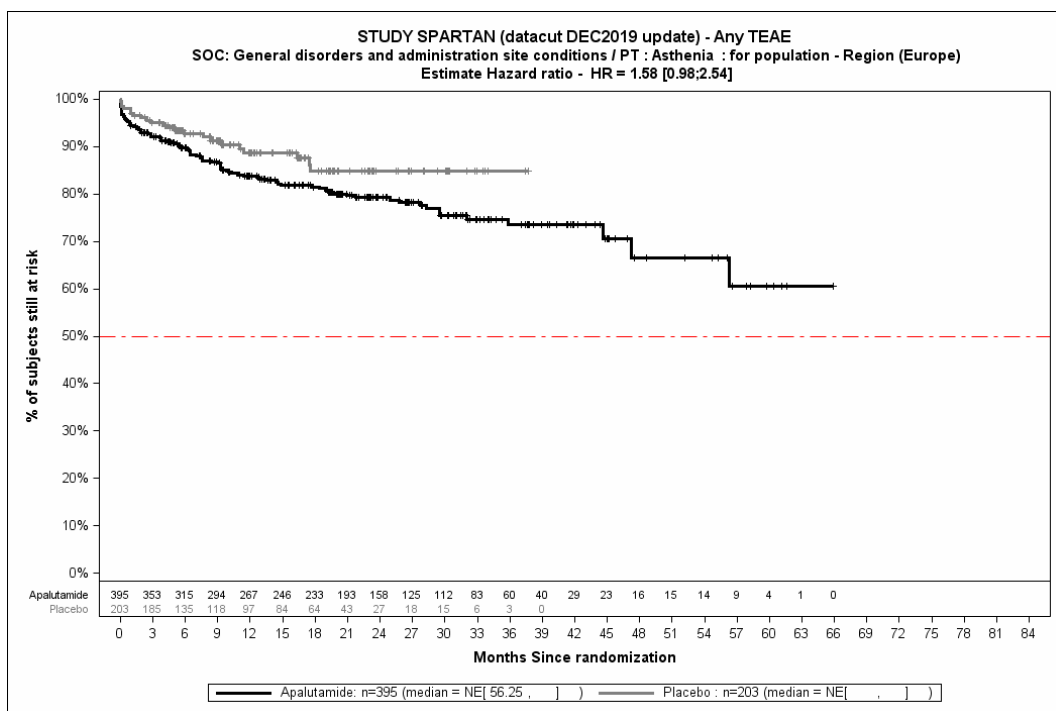


Abbildung 4-401: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Fieber: Subgruppe Region, Kategorie Europa aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

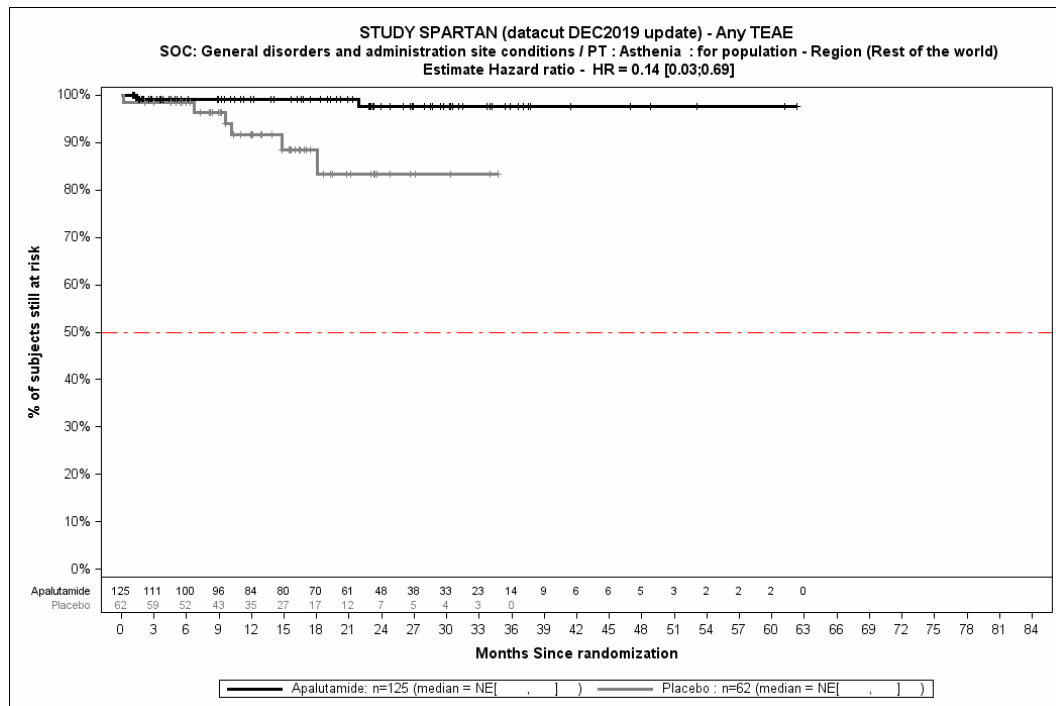


Abbildung 4-402: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Fieber: Subgruppe Region, Kategorie Rest der Welt aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt
 Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Arthralgie – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für *Jegliche UE: PT Arthralgie* in der Analyse der Subgruppe *ECOG Status zur Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0301. In der Kategorie 0 zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,23 [1,40; 3,56]). In der Kategorie 1 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,47; 1,84]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die *PT Arthralgie* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-403 und Abbildung 4-404.

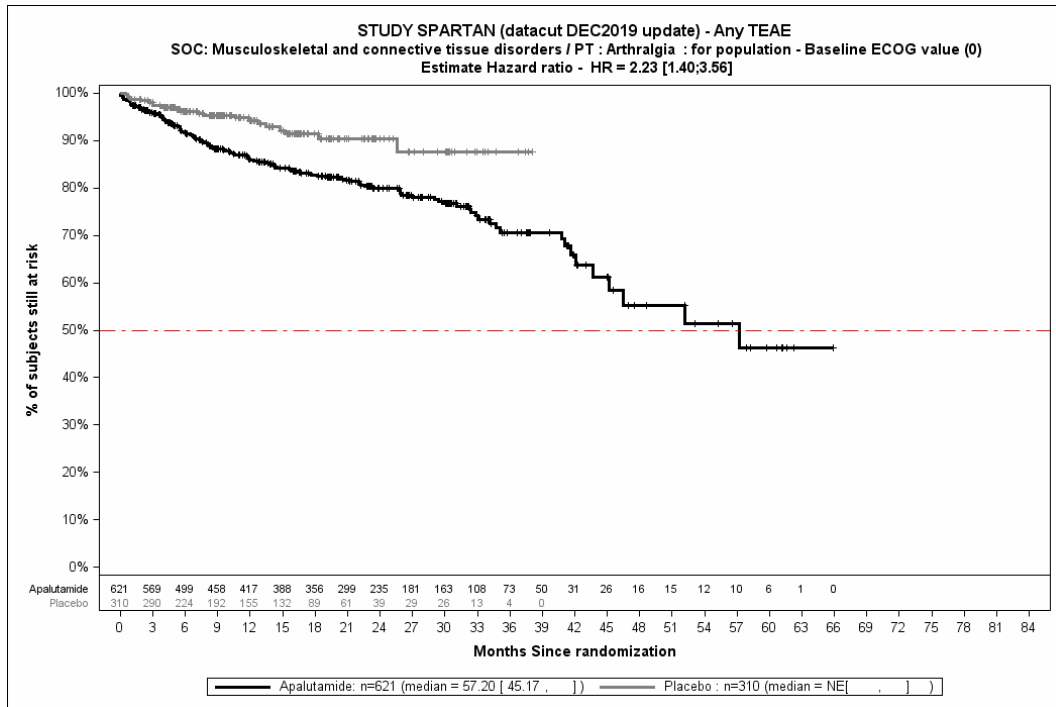


Abbildung 4-403: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Arthralgie: Subgruppe ECOG Status zur Baseline, Kategorie 0 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

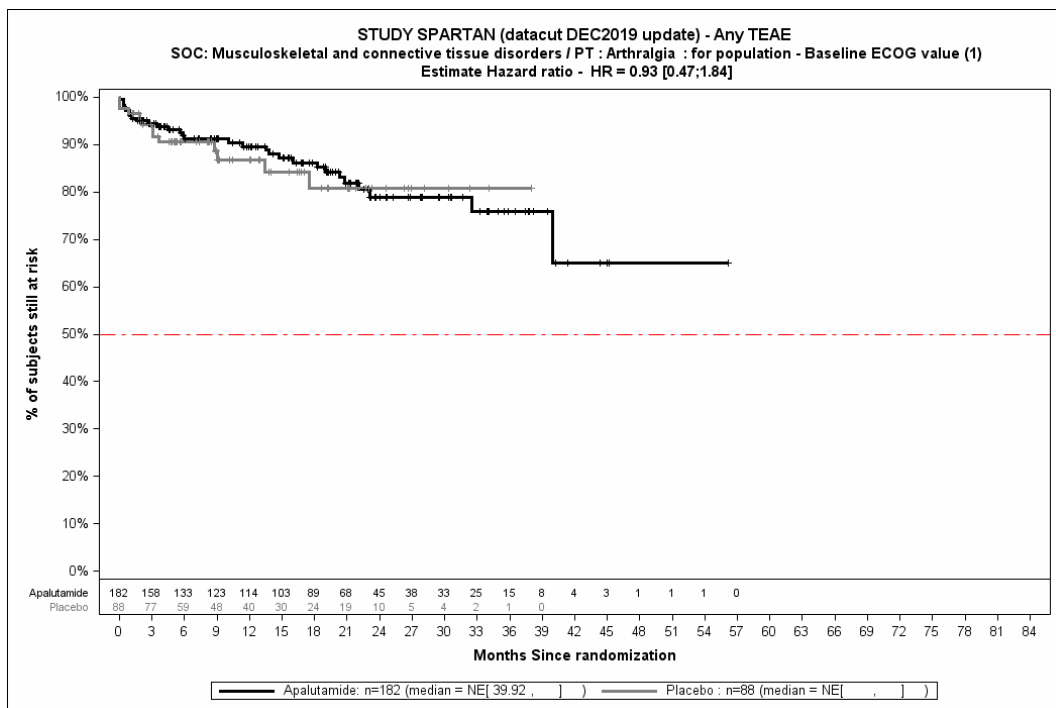


Abbildung 4-404: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Arthralgie: Subgruppe ECOG Status zur Baseline, Kategorie 1 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Rückenschmerzen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für *Jegliche UE: PT Rückenschmerz* in der Analyse der Subgruppe *lokoregionäre Erkrankung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0434. In der Kategorie N0 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,57; 1,13]). In der Kategorie N1 zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,30 [0,13; 0,74]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die *PT Rückenschmerzen* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-405 und Abbildung 4-406 .

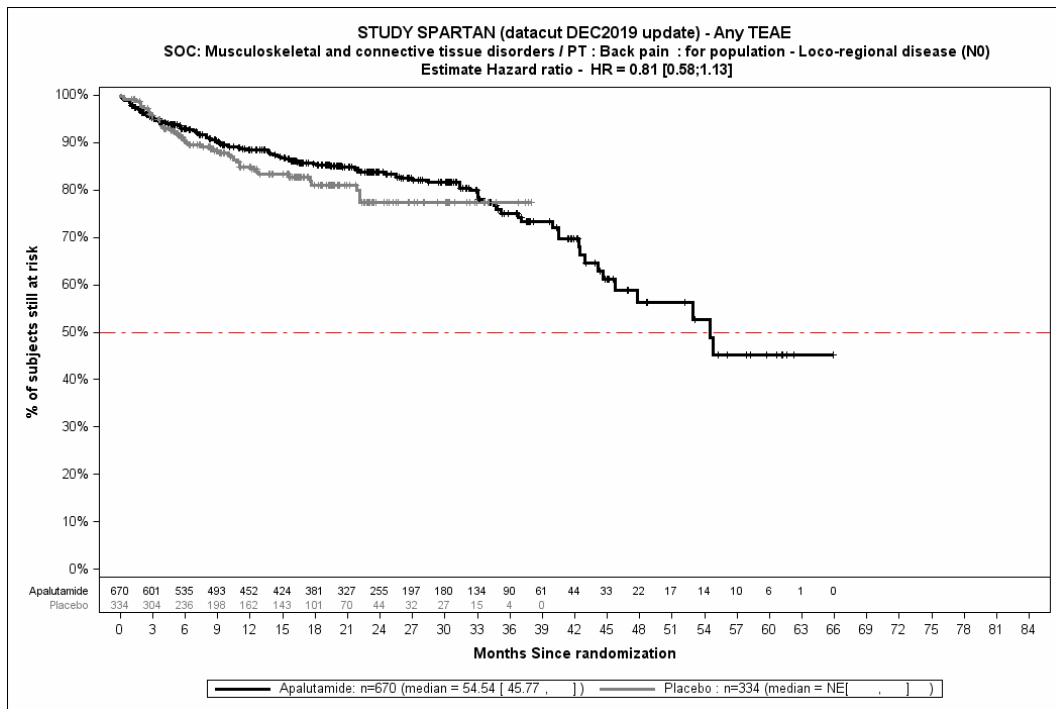


Abbildung 4-405: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Rückenschmerz: Subgruppe lokoregionäre Erkrankung, Kategorie N0 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

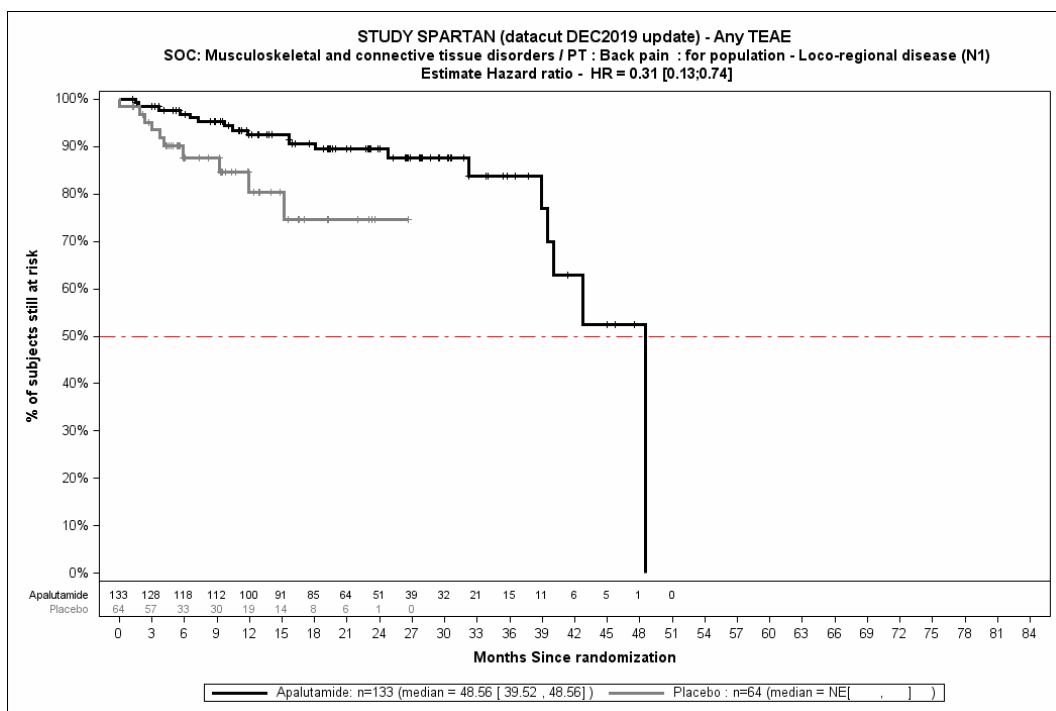


Abbildung 4-406: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Rückenschmerz: Subgruppe lokoregionäre Erkrankung, Kategorie N1 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt
 Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Harnwegsinfektion – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für *Jegliche UE: PT Harnwegsinfektion* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0340. In der Kategorie <65 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,51 [0,12; 2,21]). In der Kategorie 65 - <75 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,57 [0,72; 3,43]). In der Kategorie ≥ 75 zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,40 [0,23; 0,67]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für *Jegliche UE: PT Harnwegsinfektion* in der Analyse der Subgruppe *vorherige Hormontherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von <0,0001. In der Kategorie 1 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,77 [0,47; 6,62]). In der Kategorie ≥ 2 zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,56 [0,37; 0,86] p=0,0074). In der Kategorie unbekannt zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die *PT Harnwegsinfektion* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-407 bis Abbildung 4-411 .

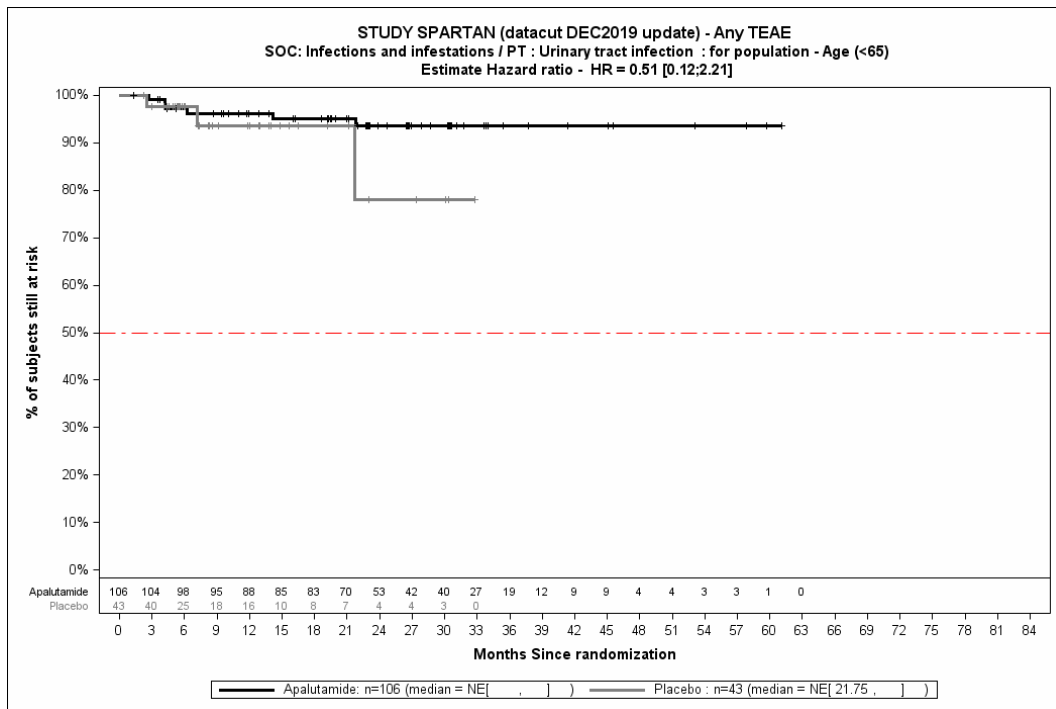


Abbildung 4-407: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Harnwegsinfektion: Subgruppe Alter, Kategorie <65 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

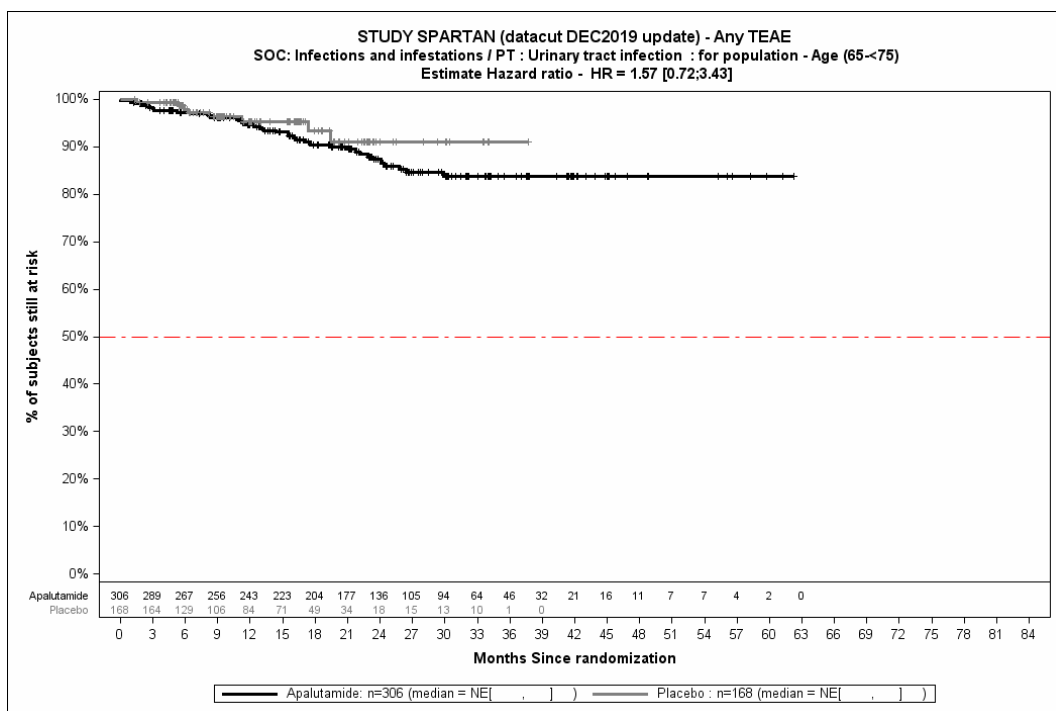


Abbildung 4-408: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Harnwegsinfektion: Subgruppe Alter, Kategorie 65 - <75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

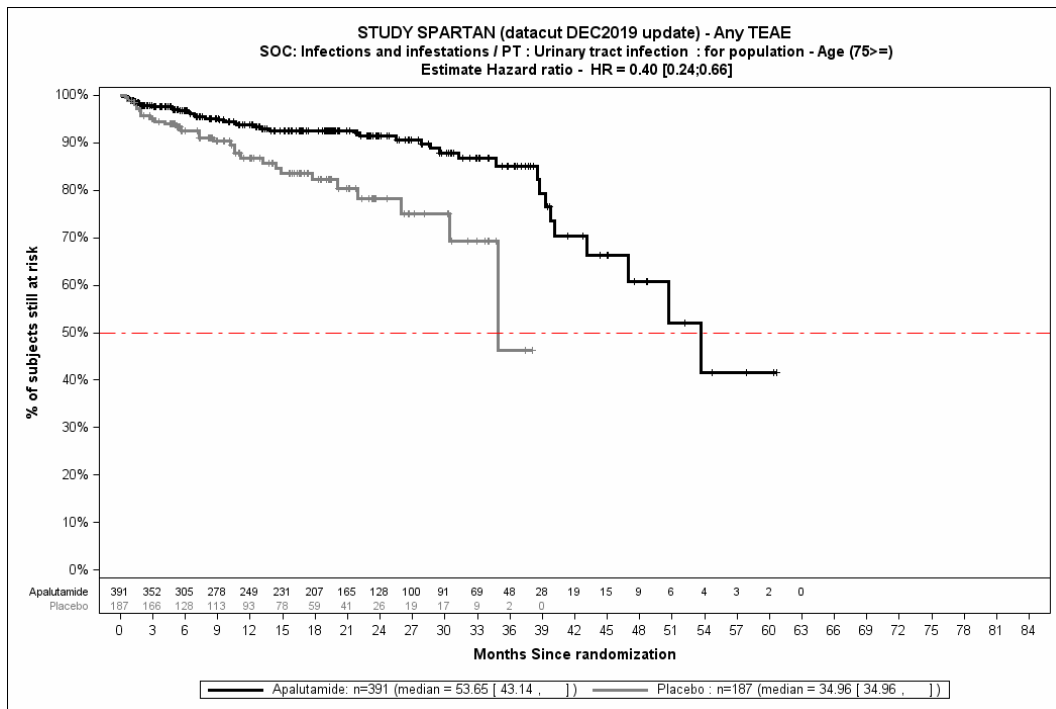


Abbildung 4-409: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Harnwegsinfektion: Subgruppe Alter, Kategorie ≥ 75 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

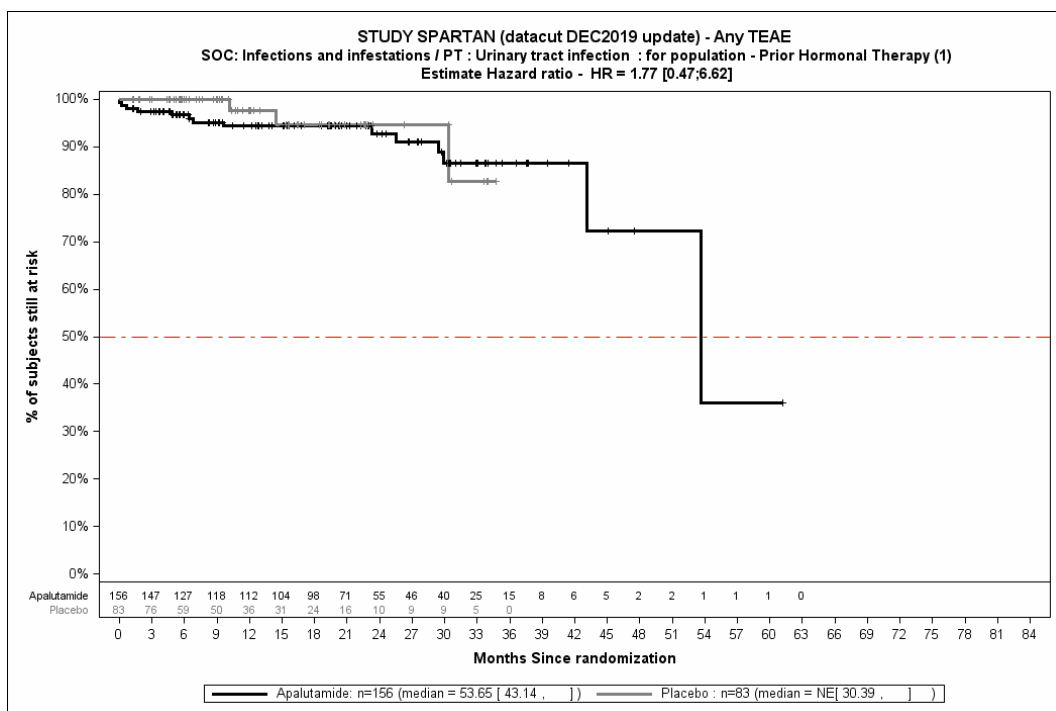


Abbildung 4-410: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Harnwegsinfektion: Subgruppe vorherige Hormontherapie, Kategorie 1 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

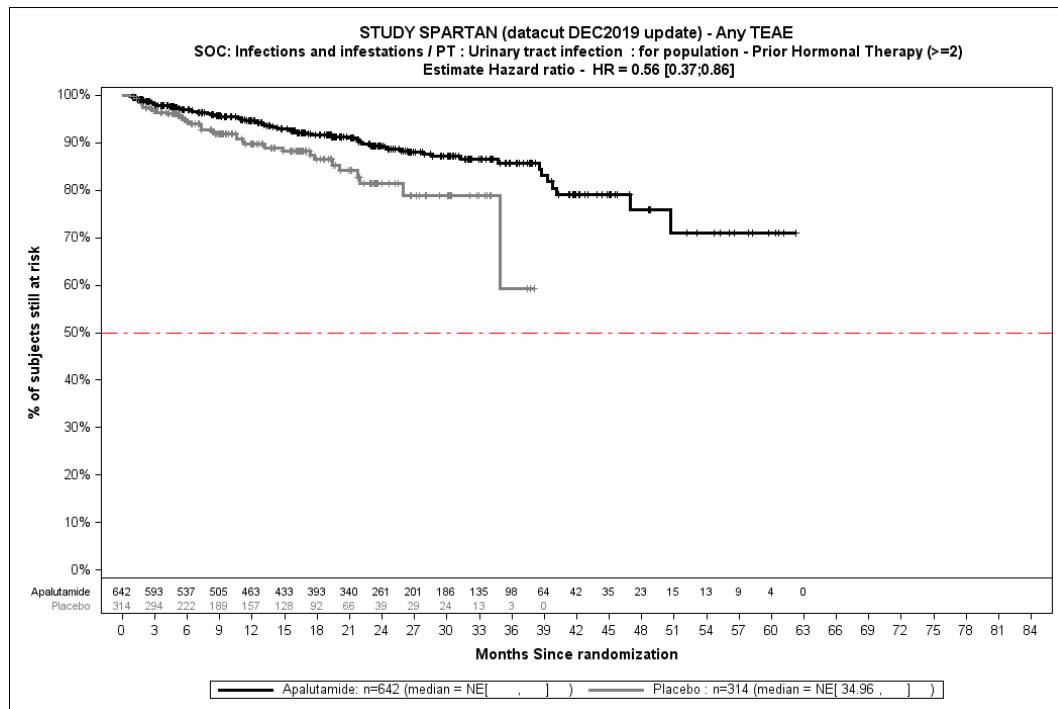


Abbildung 4-411: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Harnwegsinfektion: Subgruppe vorherige Hormontherapie, Kategorie ≥ 2 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt
 Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Hitzewallung – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: PT Hitzewallung* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Ausschlag – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: PT Ausschlag* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Pruritus– Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: PT Pruritus* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Ausschlag makulo-papulös – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: PT Ausschlag makulo-papulös* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Alopezie – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: PT Alopezie* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Ausschlag generalisiert – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: PT Ausschlag generalisiert* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Geschmacksstörung – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: PT Geschmacksstörung* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Hypercholesterinämie – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für *Jegliche UE: PT Hypercholesterinämie* in der Analyse der Subgruppe Baseline ECOG Performance Status ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0395. In der Kategorie 0 zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=6,65 [2,07; 21,38]). In der Kategorie 1 zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,15; 4,42]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die PT Hypercholesterinämie: für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-412 und Abbildung 4-413.

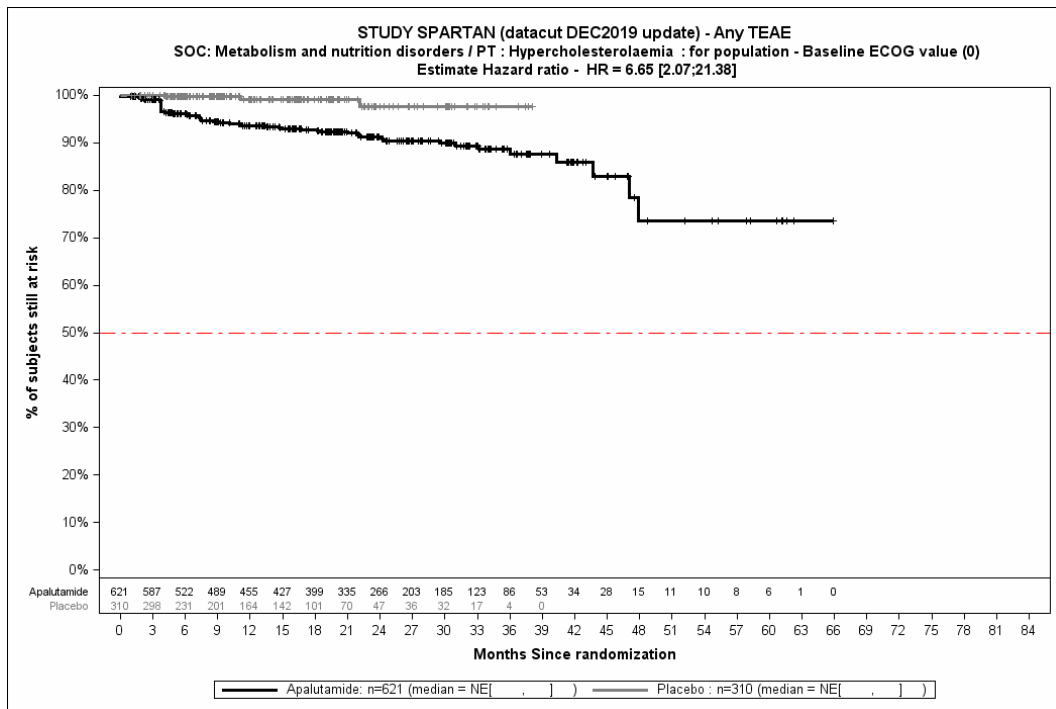


Abbildung 4-412: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Hypercholesterinämie: Subgruppe Baseline ECOG Performance Status, Kategorie 0 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

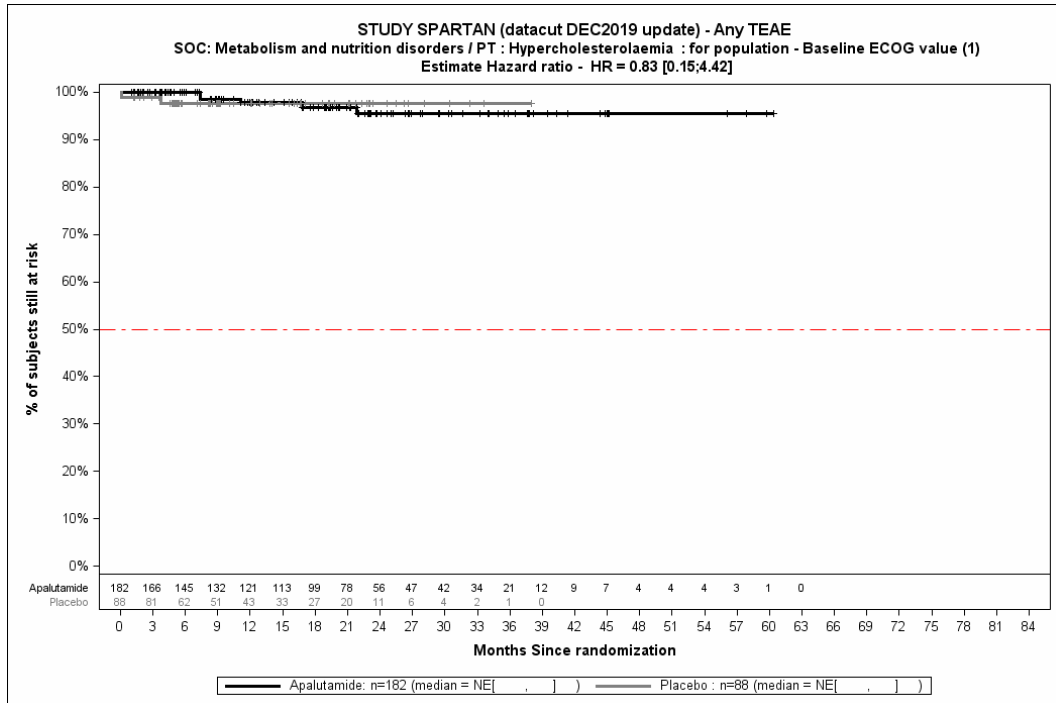


Abbildung 4-413: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Hypercholesterinämie: Subgruppe Baseline ECOG Performance Status, Kategorie 1 aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Hypertriglyzeridämie – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: PT Hypertriglyzeridämie* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Hämaturie – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: PT Hämaturie* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Pollakisurie – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: PT Pollakisurie* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Nykturie – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: PT Nykturie* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Harnretention – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: PT Harnretention* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Hydronephrose – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: PT Hydronephrose* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Harndrang – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für *Jegliche UE: PT Harndrang* der der Analyse der Subgruppe *Baseline PSA-Wert* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0417. In der Kategorie \leq Median zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,22 [0,07; 0,68]). In der Kategorie $>$ Median zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied

zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,26; 3,86]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die *PT Harndrang* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-414 und Abbildung 4-415.

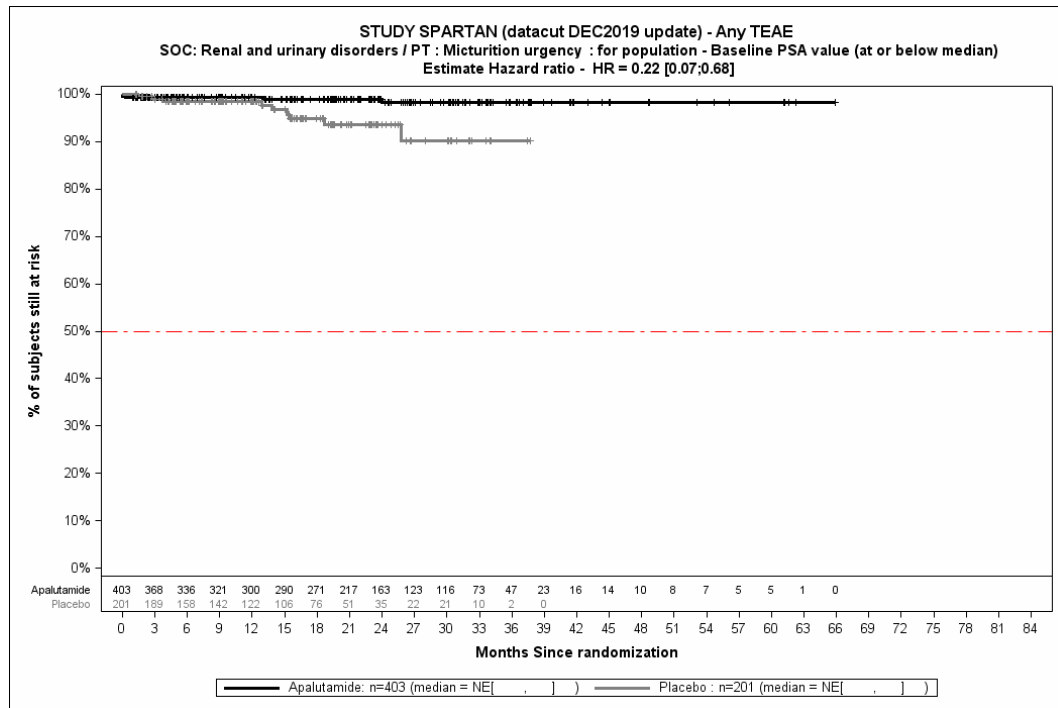


Abbildung 4-414: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Harndrang; Subgruppe Baseline PSA-Wert, Kategorie ≤ Median aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

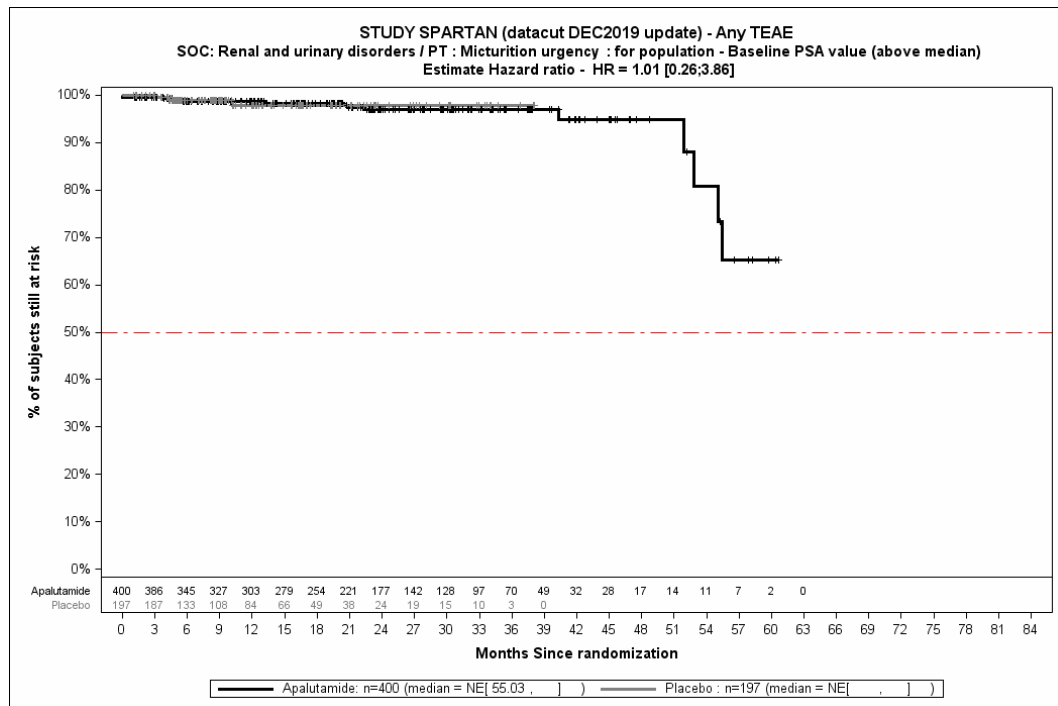


Abbildung 4-415: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Harndrang: Subgruppe Baseline PSA-Wert, Kategorie > Median aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Sturz – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für *Jegliche UE: PT Sturz* in der Analyse der Subgruppe PSA-Verdopplungszeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0371. In der Kategorie ≤ 6 Monate zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,05 [1,26; 3,36]). In der Kategorie > 6 Monate zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,55; 1,62]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die *PT Sturz* für die zweite Interimsanalyse finden sich in der Abbildung 4-416 und Abbildung 4-417.

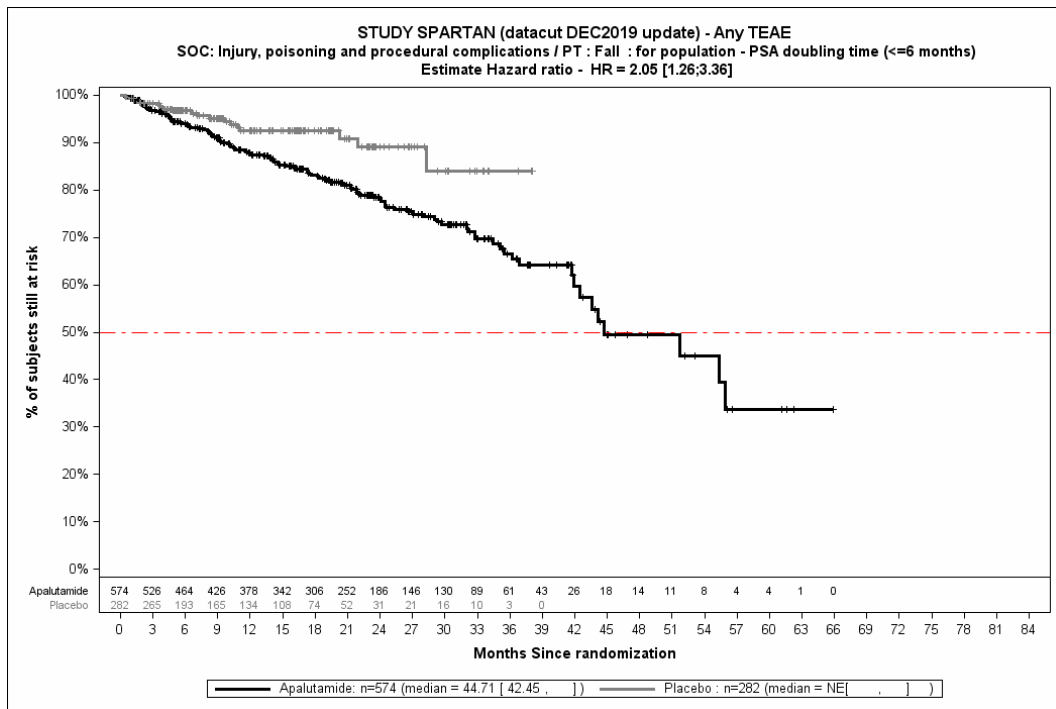


Abbildung 4-416: Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche UE: PT Sturz: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie ≤ 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

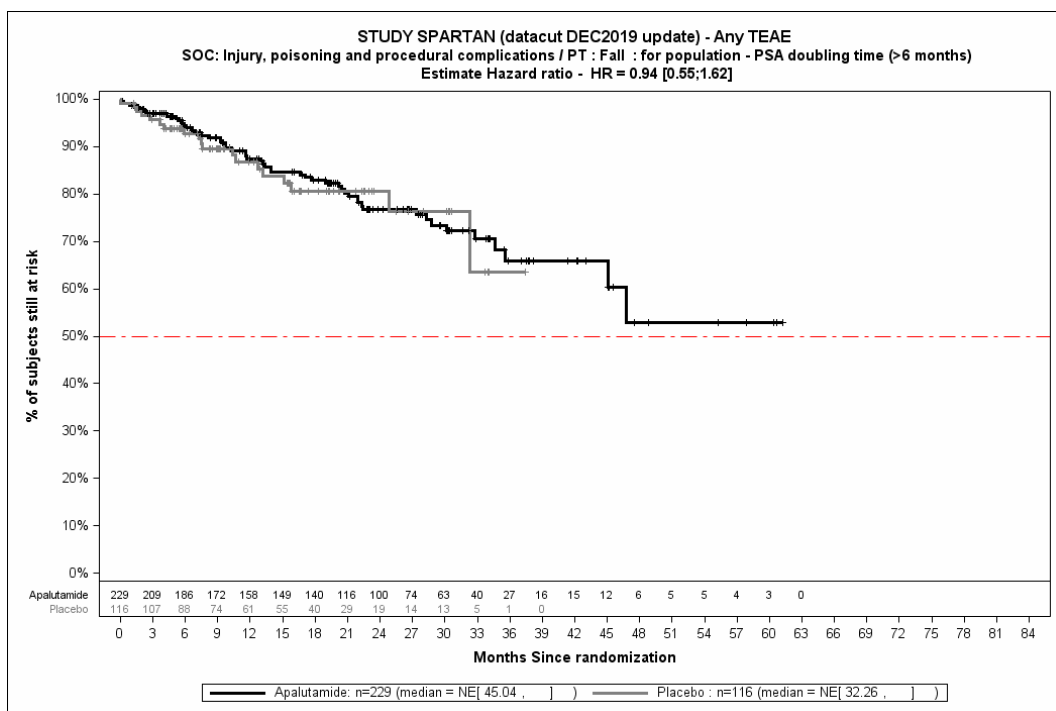


Abbildung 4-417: Kaplan-Meier-Kurve für PT Sturz: Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie > 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt
 Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Gewicht erniedrigt – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: PT Gewicht erniedrigt* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Thyreotropin im Blut erhöht – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: PT Thyreotropin im Blut erhöht* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Kreatinin im Blut erhöht – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: PT Kreatinin im Blut erhöht* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Jegliche UE: PT Hypothyreose – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Jegliche UE: PT Hypothyreose* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

4.3.1.3.2.1.6 Subgruppenauswertung Verträglichkeit – Detailauswertung

Schwerwiegende UE: Signifikante SOC

Für die in Abschnitt 4.3.1.3.1.12.2 dargestellten signifikanten SOC der Hauptkategorie *Schwerwiegende UE* mit jeweils mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in den resultierenden Subgruppen und mindestens 10 aufgetretenen Ereignissen in einer der Subgruppen werden im Folgenden die Ergebnisse der Interaktionstests für den Dezember Datenschnitt dargestellt. Für die Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests <0,05) werden zudem die detaillierten Ergebnisse dargestellt, sofern die unter Abschnitt 4.3.1.3.2 definierten Schwellenwerte überschritten werden.

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

Tabelle 4-146: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten SOC der Hauptkategorie Schwerwiegende UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Endpunkt Subgruppen	Signifikante SOC: Hauptkategorie Schwerwiegende UE ^{a,b}		
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Alter (<65 vs. $65 - <75$ vs. ≥ 75)	0,9998	0,9132	0,4223
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,9988	0,6642	1.0000
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,5520	0,5487	0,7057
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,9850	0,7911	0,9998
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,1421	0,2029	0,4766
PSA-Wert zur Baseline (\leq Median vs. $>$ Median)	0,1999	0,5087	0,8893
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	0,8139	0,5014	0,6656
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,9851	0,7767	0,9637
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,9878	0,3993	0,9832

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

<div style="text-align: center;"> Endpunkt Subgruppen </div>	Signifikante SOC: Hauptkategorie Schwerwiegende UE ^{a,b}		
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Infektionen und parasitäre Erkrankungen
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Easter Cooperative Oncology Group, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PSADT=PSA-Verdopplungszeit, SOC=System Organ Klasse</p> <p>a: Safety-Population.</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde.</p> <p>Quelle: (4)</p>			

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende UE: SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Schwerwiegende UE: SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende UE: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Schwerwiegende UE: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende UE: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Schwerwiegende UE: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

**4.3.1.3.2.1.6.1 Subgruppenauswertung Verträglichkeit – Detailauswertung
Schwerwiegende UE: Signifikante PT**

Für die in Abschnitt 4.3.1.3.1.12.2 dargestellten signifikanten PT der Hauptkategorie *Schwerwiegende UE* mit jeweils mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in den resultierenden Subgruppen und mindestens 10 aufgetretenen Ereignissen in einer der Subgruppen, werden im Folgenden die Ergebnisse für den Dezember Datenschnitt dargestellt. Für die Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests <0,05) werden zudem die detaillierten Ergebnisse dargestellt, sofern die unter Abschnitt 4.3.1.3.2 definierten Schwellenwerte überschritten werden.

Tabelle 4-147: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten PT der Hauptkategorie Schwerwiegende UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Subgruppen \ Endpunkt	Signifikante PT: Hauptkategorie Schwerwiegende UE ^{a,b}
	Harnretention
Alter (<65 vs. $65 - <75$ vs. ≥ 75)	0,9546
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,9363
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,8687
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,2477
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,5132
PSA-Wert zur Baseline (\leq Median vs. $>$ Median)	0,5753
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	0,2829
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,8824
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,6535

ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Easter Cooperative Oncology Group, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PSADT=PSA-Verdopplungszeit, SOC=System Organ Klasse, PT=Preferred Term
a: Safety-Population.
b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm
Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels *type III sum of squares* Test berechnet wurde.
Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende UE: PT Harnretention –
Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Schwerwiegende UE: PT Harnretention* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

**4.3.1.3.2.1.7 Subgruppenauswertung Verträglichkeit – Detailauswertung Schwere UE
(CTCAE-Grad ≥ 3): Signifikante SOC**

Für die in Abschnitt 4.3.1.3.1.12.3 dargestellten signifikanten SOC der Hauptkategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* mit jeweils mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in den resultierenden Subgruppen und mindestens 10 aufgetretenen Ereignissen in einer der Subgruppen, werden im Folgenden die Ergebnisse der Interaktionstests für den Dezember Datenschnitt dargestellt. Für die Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) werden zudem die detaillierten Ergebnisse dargestellt, sofern die unter Abschnitt 4.3.1.3.2 definierten Schwellenwerte überschritten werden.

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

Tabelle 4-148: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten SOC der Hauptkategorie Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Subgruppen	Endpunkt	Signifikante SOC: Hauptkategorie Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ^{a, b}	
		Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Alter (<65 vs. $65 - <75$ vs. ≥ 75)		0,9998	0,8368
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)		1,0000	0,2184
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)		0,9999	0,2376
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)		0,9998	0,7424
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)		0,9857	0,0685
PSA-Wert zur Baseline (\leq Median vs. $>$ Median)		0,9850	0,3070
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)		0,9875	0,9896
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)		0,9858	0,8485
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)		0,9861	0,1714
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Easter Cooperative Oncology Group, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PSADT=PSA-Verdopplungszeit, SOC=System Organ Klasse</p> <p>a: Safety-Population.</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde.</p> <p>Quelle: (4)</p>			

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

4.3.1.3.2.1.7.1 Subgruppenauswertung Verträglichkeit – Detailauswertung Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): Signifikante PT

Für die in Abschnitt 4.3.1.3.1.12.3 dargestellten signifikanten PT der Hauptkategorie *Schwerwiegende UE* mit jeweils mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in den resultierenden Subgruppen und mindestens 10 aufgetretenen Ereignissen in einer der Subgruppen, werden im Folgenden die Ergebnisse der Interaktionstests für den Dezember Datenschnitt dargestellt. Für die Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) werden zudem die detaillierten Ergebnisse dargestellt, sofern die unter Abschnitt 4.3.1.3.2 definierten Schwellenwerte überschritten werden.

Tabelle 4-149: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die signifikanten PT der Hauptkategorie Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Subgruppen \ Endpunkt	Signifikante SOC: Hauptkategorie Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ^{a, b}	
	Hydronephrose	Harnretention
Alter (<65 vs. $65 - <75$ vs. ≥ 75)	0,3597	0,9940
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,8578	0,6149
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,6400	0,1936
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,8790	0,5840
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,3930	0,1378
PSA-Wert zur Baseline (\leq Median vs. $>$ Median)	0,4342	0,2445
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	0,5887	0,2670
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	NA	0,9893
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,9895	0,9041
ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Easter Cooperative Oncology Group, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PSADT=PSA-Verdopplungszeit, SOC=System Organ Klasse a: Safety-Population. b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde. Quelle: (4)		

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): PT Hydronephrose – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): PT Hydronephrose* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): PT Harnretention – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): PT Harnretention* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

4.3.1.3.2.1.8 Subgruppenauswertung Verträglichkeit – Detailauswertung UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen: Signifikante SOC

Für die in Abschnitt 4.3.1.3.1.12.4 dargestellten signifikanten SOC der Hauptkategorie *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* werden im Folgenden die Ergebnisse der Interaktionstests dargestellt. Für die Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) werden zudem die detaillierten Ergebnisse dargestellt, sofern die unter Abschnitt 4.3.1.3.2 definierten Schwellenwerte überschritten werden.

Für den Dezember Datenschnitt liegen, unter Berücksichtigung der zeitadjustierten Auswertungen, keine signifikanten SOC der Hauptkategorie *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* vor.

4.3.1.3.2.1.8.1 Subgruppenauswertung Verträglichkeit – Detailauswertung UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen: Signifikante PT

Für den Dezember Datenschnitt liegen, unter Berücksichtigung der zeitadjustierten Auswertungen, keine signifikanten PT der Hauptkategorie *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* vor.

4.3.1.3.2.1.9 Subgruppenauswertung Verträglichkeit – UE von speziellem Interesse

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den *UE von speziellem Interesse* sind im Folgenden dargestellt. Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$), die detaillierten Ergebnisse berichtet, sofern die unter Abschnitt 4.3.1.3.2 definierten Schwellenwerte überschritten werden.

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

Tabelle 4-150: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die UE von speziellem Interesse der Hauptkategorie Jegliche UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Endpunkt Subgruppen	UE von speziellem Interesse: Hauptkategorie Jegliche UE ^{a,b}				
	Hautauschlag	Stürze	Frakturen	Krampfanfälle	Hypothyreose
Alter (<65 vs. $65 - <75$ vs. ≥ 75)	0,2936	0,5873	0,5964	1,0000	0,9336
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,4208	0,2533	0,4741	1,0000	0,6997
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,1823	0,2577	0,4602	1,0000	0,6396
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,9130	0,9114	0,8812	1,0000	0,9519
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,7405	0,3927	0,0737	0,9999	0,2246
PSA-Wert zur Baseline (\leq Median vs. $>$ Median)	0,6564	0,5848	0,8707	0,9999	0,8953
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	0,6364	0,0371	0,1931	NA	0,2660
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,3202	0,9160	0,8706	NA	0,4169
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,4404	0,7364	0,9483	NA	0,0656

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

Subgruppen \ Endpunkt	UE von speziellem Interesse: Hauptkategorie Jegliche UE ^{a,b}				
	Hautauschlag	Stürze	Frakturen	Krampfanfälle	Hypothyreose
ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Easter Cooperative Oncology Group, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PSADT=PSA-Verdopplungszeit, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population. b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde. Quelle: (4)					

Tabelle 4-151: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die UE von speziellem Interesse der Hauptkategorie Schwerwiegende UE aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Subgruppen \ Endpunkt	UE von speziellem Interesse: Hauptkategorie Schwerwiegende UE ^{a,b}				
	Hautauschlag	Stürze	Frakturen	Krampfanfälle	Hypothyreose
Alter (<65 vs. 65 - <75 vs. ≥ 75)	1,0000	1,0000	0,9999	1,0000	1,0000
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	1,0000	1,0000	0,9998	1,0000	1,0000
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	1,0000	1,0000	0,5485	1,0000	1,0000
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,9999	0,9933	0,9874	0,9991	0,9995
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,9991	0,9937	0,3944	0,9990	0,9993
PSA-Wert zur Baseline (≤ Median vs. > Median)	1,0000	0,9933	0,6961	0,9990	0,9993

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

Endpunkt Subgruppen	UE von speziellem Interesse: Hauptkategorie Schwerwiegende UE ^{a,b}				
	Hautauschlag	Stürze	Frakturen	Krampfanfälle	Hypothyreose
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	NA	0,9939	0,6037	NA	NA
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	NA	1.0000	0,9902	NA	NA
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	1,0000	NA	0,9892	NA	NA
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Easter Cooperative Oncology Group, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PSADT=PSA-Verdopplungszeit, UE=Unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Safety-Population.</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde.</p> <p>Quelle: (4)</p>					

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

Tabelle 4-152: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die UE von speziellem Interesse der Hauptkategorie Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Endpunkt Subgruppen	UE von speziellem Interesse: Hauptkategorie Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ^{a,b}				
	Hautauschlag	Stürze	Frakturen	Krampfanfälle	Hypothyreose
Alter (<65 vs. $65 - <75$ vs. ≥ 75)	0,9999	0,9999	0,9999	NA	NA
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	1,0000	1,0000	0,9992	NA	NA
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,9998	0,3893	0,4133	NA	NA
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,9999	0,9895	0,9863	NA	NA
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,9869	0,3271	0,2931	NA	NA
PSA-Wert zur Baseline (\leq Median vs. $>$ Median)	0,9863	0,7889	0,6049	NA	NA
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	0,9893	0,8280	0,5922	NA	NA
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,9872	0,9923	0,9874	NA	NA
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,9907	0,9921	0,9891	NA	NA

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

Subgruppen \ Endpunkt	UE von speziellem Interesse: Hauptkategorie Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ^{a,b}				
	Hautauschlag	Stürze	Frakturen	Krampfanfälle	Hypothyreose
ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Easter Cooperative Oncology Group, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PSADT=PSA-Verdopplungszeit, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population. b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde. Quelle: (4)					

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

Tabelle 4-153: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die UE von speziellem Interesse der Hauptkategorie UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Endpunkt Subgruppen	UE von speziellem Interesse: Hauptkategorie UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen ^{a,b}				
	Hautauschlag	Stürze	Frakturen	Krampfanfälle	Hypothyreose
Alter (<65 vs. $65 - <75$ vs. ≥ 75)	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	1,0000	0,9994	0,9993	0,9991	0,9993
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,9999	0,9995	0,9992	0,9999	0,9993
PSA-Wert zur Baseline (\leq Median vs. $>$ Median)	0,9998	0,9993	0,9992	0,9989	0,9993
PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)	1,0000	NA	NA	NA	NA
Knochenhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	1,0000	NA	NA	NA	NA
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	1,0000	NA	NA	NA	NA

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

Subgruppen \ Endpunkt	UE von speziellem Interesse: Hauptkategorie UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen ^{a,b}				
	Hautauschlag	Stürze	Frakturen	Krampfanfälle	Hypothyreose
ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Easter Cooperative Oncology Group, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PSADT=PSA-Verdopplungszeit, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population. b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde. Quelle: (4)					

Tabelle 4-154: Detaillierte Subgruppenauswertung für UE von speziellem Interesse Sturz: Jegliche UE mit p<0,05 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dezember Datenschnitt

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
UE von speziellem Interesse Sturz: Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Verdopplungszeit								
≤ 6 Monate	125/574 (21,8)	44,72 [42,45; NA]	19/282 (6,7)	NA [NA; NA]	3,88 [2,34; 6,43]	3,25 [2,05; 5,15]	15,10 [10,60; 19,60]	2,05 [1,26; 3,35]
> 6 Monate	51/229 (22,3)	NA [45,04; NA]	19/116 (16,4)	NA [32,26; NA]	1,46 [0,82; 2,62]	1,36 [0,84; 2,19]	5,90 [-2,70; 14,50]	0,94 [0,55; 1,62]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: (4)								

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Hautausschlag: Jegliche UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *UE von speziellem Interesse Hautausschlag: Jegliche UE* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Hautausschlag: Schwerwiegende UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *UE von speziellem Interesse Hautausschlag: Schwerwiegende UE* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Hautausschlag: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *UE von speziellem Interesse Hautausschlag: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Hautausschlag: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *UE von speziellem Interesse Hautausschlag: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Stürze: Jegliche UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich für *UE von speziellem Interesse Stürze: Jegliche UE* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Verdopplungszeit* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0371. In der Kategorie ≤ 6 Monate zeigt sich im Hazard Ratio ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,05 [1,26; 3,36]). In der Kategorie > 6 Monate zeigt sich im Hazard Ratio kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,55; 1,62]). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den zeitadjustierten Analysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die *UE von speziellem Interesse, Hauptkategorie Jegliche UE: Stürze* für den Dezember Datenschnitt finden sich in der Abbildung 4-418 und Abbildung 4-419.

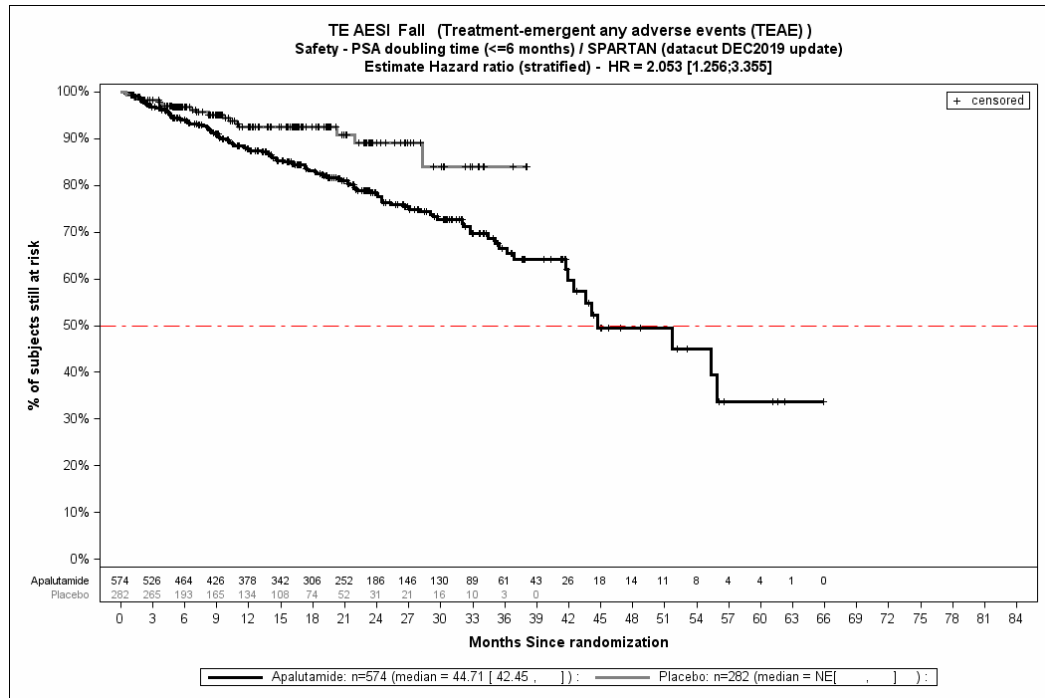


Abbildung 4-418: Kaplan-Meier-Kurve für UE von speziellem Interesse Sturz: Jegliche UE, Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie ≤ 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

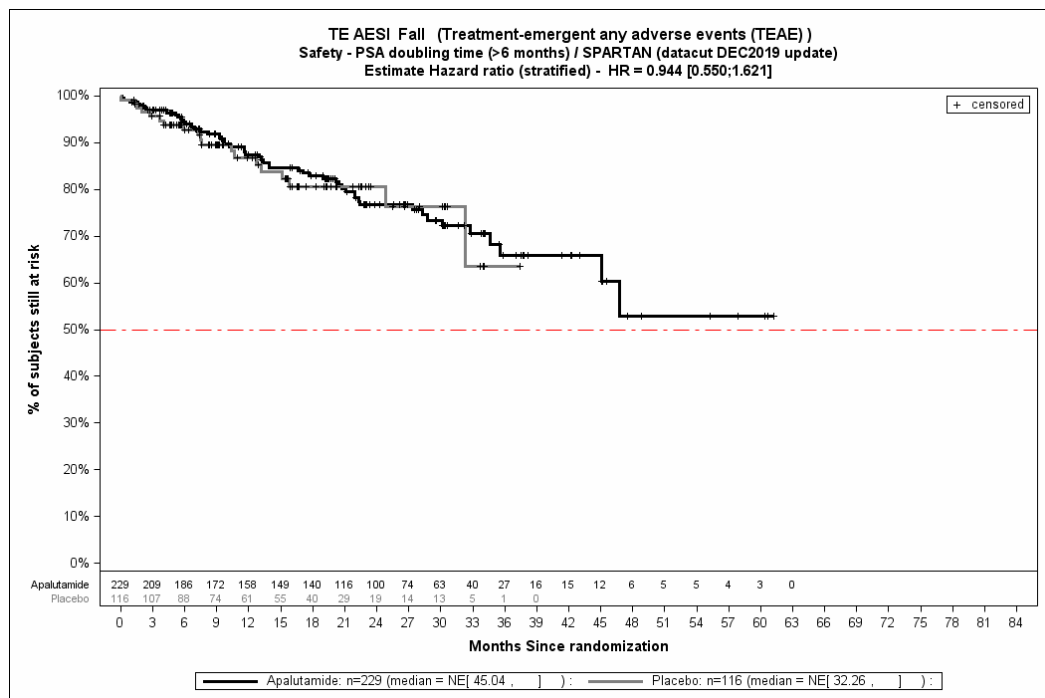


Abbildung 4-419: Kaplan-Meier-Kurve für UE von speziellem Interesse Sturz: Jegliche UE, Subgruppe PSA-Verdopplungszeit, Kategorie > 6 Monate aus SPARTAN – Dezember Datenschnitt

Quelle: (4)

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Stürze: Schwerwiegende UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für UE von speziellem Interesse Stürze: Schwerwiegende UE in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Stürze: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für UE von speziellem Interesse Stürze: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Stürze: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für UE von speziellem Interesse Stürze: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Frakturen: Jegliche UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für UE von speziellem Interesse Frakturen: Jegliche UE in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwerwiegende UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwerwiegende UE in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für UE von speziellem Interesse Frakturen: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Frakturen: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für UE von speziellem Interesse Frakturen: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Jegliche UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Jegliche UE* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwerwiegende UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwerwiegende UE* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *UE von speziellem Interesse Krampfanfälle: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Jegliche UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Jegliche UE* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwerwiegende UE – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwerwiegende UE* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für *UE von speziellem Interesse Hypothyreose: Schwere UE (CTCAE-*

$Grad \geq 3$) in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

Beschreibung der Subgruppenanalysen für UE von speziellem Interesse Hypothyreose: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Dezember Datenschnitt

Zum Dezember Datenschnitt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung der relevanten Schwellenwerte, für UE von speziellem Interesse Hypothyreose: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen.

4.3.1.3.2.1.10 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* im Dezember Datenschnitt eine Interaktion in der Subgruppe *Alter*, wobei es sich um eine quantitative Interaktion handelt.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie*, *EQ-5D VAS* und *PFS* für verschiedene Subgruppen statistisch signifikante p-Interaktionsterme, so z. B. für die Subgruppen *Region*, *PSADT* oder *ECOG Performance Status zur Baseline*. Es treten sowohl qualitative als auch quantitative Interaktionen auf, deren Effekte überwiegend zugunsten der Gabe von Apalutamid und ADT ausfallen. Es lässt sich keine subgruppenspezifische Systematik hinsichtlich der auftretenden statistisch signifikanten p-Interaktionsterme erkennen.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität treten für den Endpunkt *FACT-P* innerhalb der verschiedenen aufgeführten Subskalen qualitative und quantitative Unterschiede auf z. B. für die Subgruppen *Abstammung*, *Anzahl vorheriger Hormontherapien* oder *PSADT*, aus denen sich jedoch keine subgruppenspezifische Systematik hinsichtlich statistisch signifikanter p-Interaktionsterme erkennen lässt. Ergänzend dazu sind auf übergeordneter Ebene des *FACT-P* und seinen jeweiligen Subskalen keine statistisch signifikanten Effekte zugunsten bzw. zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT versus Placebo und ADT ersichtlich.

In der Endpunktkategorie Verträglichkeit tritt lediglich für die Hauptkategorie *Jegliche UE* in der Subgruppe *Alter* ein statistisch signifikanter p-Interaktionsterm auf. Hierbei handelt es sich um eine qualitative Interaktion.

Des Weiteren finden sich bei *Jegliche UE* auf Ebene der SOC und PT vereinzelt Subgruppen mit qualitativen und quantitativen Unterschieden, aus denen sich jedoch insgesamt keine subgruppenspezifische Systematik hinsichtlich statistisch signifikanter p-Interaktionsterme erkennen lässt.

Hinsichtlich der weiteren Hauptkategorien der Verträglichkeit zeigten sich auf Ebene der SOC und PT keine statistisch signifikanten p-Interaktionsterme.

Bei den UE von speziellem Interesse findet sich lediglich eine einzige statistisch signifikante p-

Interaktion (*Stürze – Jegliche UE – PSA-Wert zur Baseline*), sodass sich insgesamt keine subgruppenspezifische Systematik herleiten lässt.

Zusammenfassend wird ersichtlich, dass sich auf Basis der auftretenden statistisch signifikanten p-Interaktionsterme der Subgruppen über alle Endpunktkategorien und Endpunkte hinweg keine systematischen Muster erkennen lassen. Es wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei um falsch-positive Befunde aufgrund von multiplem Testen handelt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-155: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

ARN-509-003 (SPARTAN, NCT01946204)
A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer
Studiendokumente
Studienprotokoll (81)
Statistischer Analyseplan (22)
Statistischer Analyseplan, Supplement for Overall Survival (OS) and Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy (CytoChemo) (82)
Studienbericht IA1 (1. Datenschnitt) (11)
Post Authorisation Measure IA2 (2. Datenschnitt) (79)
Zusatzanalysen zum 1. Datenschnitt (2)
Zusatzanalysen zum 2. Datenschnitt (3)
Zusatzanalysen zum Dezember Datenschnitt (4)
Publikationen
Smith et al. (64), Saad et al. (14)
Small et. al. (65), Smith et al. (66), Scott, 2020 (67).
Studienregistereinträge/Website des G-BA
clinicaltrials.gov (68)
EU-CTR EudraCT 2012-004322-24 (69)
WHO ICTRP: DRKS00006457 (70), 2012-004322-24-AT (71) und JPRN-JapicCTI-163123 (72)
AMIS EudraCT 2012-004322-24 (73)
Internetseite des G-BA: (5-7, 61, 62, 74, 76-78, 89)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-156: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-157: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-158: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-159: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-160: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-161: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>
	>	>	>	>	>	>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-162: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-163: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-164: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-165: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-166: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1.10 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, doppelt verblindeten Phase III-Studie SPARTAN, der Zulassungsstudie im zu bewertenden Anwendungsgebiet. Die Studie hat die Evidenzstufe 1b. Die Studie SPARTAN demonstriert die Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid und ADT im direkten Vergleich zu der vom G-BA definierten zVT, dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT (1, 5). Zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden Ergebnisse aus insgesamt drei Datenschnitten zu Endpunkten der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen.

Verzerrungspotential und methodische Qualität der Studie SPARTAN werden transparent entlang den Kriterien der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) sowie der Cochrane Kriterien beschrieben (Anhang 4-E und Anhang 4-F). Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene unterscheidet sich das Verzerrungspotential der Wirksamkeitsendpunkte zwischen den Datenschnitten durch den Einfluss der Entblindung sowie des anschließenden Crossovers zwischen der primären Analyse auf der einen und der zweiten Interimsanalyse sowie des Dezember Datenschnitts auf der anderen Seite für jene Endpunkte, für die Daten zu drei Datenschnitten vorliegen. Während das Verzerrungspotential der Endpunkte in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität sowie der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die primäre Analyse als niedrig zu bewerten ist, ergibt sich für die zweite Interimsanalyse sowie den Dezember Datenschnitt durch Entblindung und Crossover ein erhöhtes Verzerrungspotential. Insbesondere für die Ergebnisse der Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Zeit bis zur symptomatischen Progression* und *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* führt die Auswertung der Daten der zweiten Interimsanalyse und des Dezember Datenschnitts nach dem ITT-Prinzip zu einer Unterschätzung des Therapieeffektes im Interventionsarm und damit zu einer Verzerrung zuungunsten von Apalutamid, da das Crossover Patienten des Kontrollarms ermöglicht, von der lebensverlängernden sowie symptom- und progressverzögernden Wirkung Apalutamids zu profitieren.

Die Verträglichkeitsendpunkte werden angesichts der möglichen informativen Zensierung aufgrund der Unterschiede in den Behandlungsdauern und den damit einhergehenden Unterschieden in den Beobachtungsdauern zwischen den Armen für alle Datenschnitte, mit Ausnahme der *Jeglichen UE*, welche für die primäre Analyse ein niedriges Verzerrungspotential aufweisen, als hoch verzerrt eingeschätzt. Für die Analyse der Verträglichkeit ist zudem zu berücksichtigen, dass Patienten des Placeboarms ab dem Zeitpunkt des Crossovers zensiert werden, wodurch für die Analyse der Verträglichkeit für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt keine Patienten mehr unter Risiko stehen, was zusätzlich das Verzerrungspotential beeinflusst.

Im ersten Nutzenbeschluss zu Apalutamid (Vorgangsnummer 2019-02-01-D-437) kam der G-BA zu der Bewertung, dass sich „bewertungsrelevante Unsicherheiten bezüglich der Aussagesicherheit“ einerseits auf Endpunktebene für die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* sowie andererseits aus der nicht abschließend beurteilbaren Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ergeben (6). Die Unsicherheit bezüglich der Aussagesicherheit zum Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* würden sich aus geringen Ereignisraten sowie Limitationen hinsichtlich der Operationalisierung ergeben, durch welche Symptomatik, die mit ausschließlich supportiven, symptomlindernden Maßnahmen behandelt wird, nicht systematisch erfasst ist. Die Zweifel an der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext stehen im Zusammenhang mit den in der deutschen S3-Leitlinie definierten Kriterien für die Umstände zur Einleitung einer ADT (siehe auch Kapitel 4.3.1.2.1). In der Gesamtschau hat der G-BA die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen eingestuft (6).

Für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* ergibt sich durch den Dezember Datenschnitt im Kontext der Ereignisraten eine im Vergleich zur primären Analyse deutlich reifere Datenlage: Mit insgesamt 149 (18,5 %) Ereignissen im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie 102 (25,4 %) Ereignissen im Kontrollarm Placebo und ADT erlitt, trotz erfolgtem Crossover, nun mehr als jeder vierte Patient des Placeboarms schwerwiegende erkrankungsbedingte Symptomatik bzw. schwere Komplikationen mit dem Bedarf einer Intervention (4). Die Ereignisraten sind dabei zusätzlich vor dem Hintergrund der in der Operationalisierung des Endpunkts vorgesehen inhärenten Relevanzschwelle einzuordnen, wodurch sichergestellt wurde, dass nur patientenrelevante Ereignisse mit einer besonderen Schwere und damit besonderer qualitativer Relevanz für die Patienten abgebildet werden. Ausgehend von den Ereignisraten des Dezember Datenschnitts ist von einer belastbaren Datenlage zu sprechen, die eine durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT erreichte signifikant verlängerte Freiheit sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen beweist, sodass sich keine Unsicherheiten bzgl. der Aussagesicherheit ergeben, die eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens begründen.

Wie beschrieben, kam der G-BA im ersten Nutzenbeschluss zu Apalutamid (Vorgangsnummer 2019-02-01-D-437) zu der Bewertung, dass „*die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht abschließend beurteilt werden kann*“ (6). Aus der zusammenfassenden Dokumentation und den dadurch einsehbaren schriftlichen Stellungnahmen zum Nutzenbeschluss wird ersichtlich, dass diese Zweifel an der Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext im Zusammenhang mit den in der deutschen S3-Leitlinie definierten Kriterien für die Umstände zur Einleitung einer ADT stehen (7): Diese sieht die Indikation einer ADT nach biochemischen Rezidiv nach Ausschöpfung aller kurativ intendierten Optionen als Therapieoption bei nichtmetastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinompatienten nur im Falle einer PSA-Progression mit einer PSADT von weniger als 3 Monaten oder bei einer symptomatischen lokalen Progression (8). Diese Empfehlungen entsprechen dabei dem Evidenzlevel 4, was im Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN einer Expertenmeinung entspricht. Weiterhin empfiehlt die S3 Leitlinie – nach ausführlicher Aufklärung des Patienten – mit dem zweithöchsten Evidenzlevel von 1+ eine sofortige ADT für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom als Option, die eine kurative Therapie oder eine abwartende Haltung ablehnen (8).

Unter Berücksichtigung des auch in Kapitel 4.3.1.2.1 dargelegten Kontextes, lässt sich die mögliche Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der vorliegenden Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext entlang der folgenden zwei Aspekte erörtern:

1. entlang den im nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium eingesetzten Vortherapien (ADT sowie maximale Androgenblockade) sowie
2. entlang der Frage, inwieweit – angesichts der S3 Leitlinienempfehlung – eingeschlossene Patienten eine Vortherapie gemäß deutscher Versorgungsrealität im vorangegangenen Erkrankungsstadium erhalten haben.

Zum ersten Punkt ist zu nennen, dass das Ziel der noch laufenden Studie SPARTAN die Untersuchung von Apalutamid bei Hochrisiko-M0CRPC Patienten ist, unabhängig von den Gründen der Vortherapie im nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium. Dieses Vorgehen wurde auch im Anhörungsverfahren zu Apalutamid vom Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), Prof. Dr. Wörmann, ausdrücklich begrüßt, indem eine adäquate Definition der ADT als Vortherapie sowie eine „saubere“ Definition des Hochrisikokriteriums im M0CRPC Stadium hervorgehoben wird (7). Es ergeben sich hier keine Gründe, per Protokoll Ein- und Ausschlusskriterien zu definieren, die das Patientenkollektiv hinsichtlich der Vortherapie einschränken.

Zu den zugelassenen Therapieoptionen bei einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom zählt sowohl eine alleinige hormonablativ Therapie, als auch eine Therapie mit Antiandrogenen der ersten Generation in Kombination mit einer ADT als sogenannte maximale Androgenblockade (MAB). Beide Therapiekonzepte sind bei Patienten mit einem nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium grundsätzlich mögliche und zugelassene Optionen. Auch hierdurch ergeben sich keine Gründe für eine Einschränkung der in die Studie SPARTAN einzuschließenden Patientenpopulation.

Zum zweiten Punkt ist festzuhalten, dass der Studiensponsor weder Einfluss auf die Gründe der Einleitung einer ADT noch auf die Art der Kastration (chirurgischen vs. medikamentös) hatte. Somit lag die Entscheidung sowohl für den Start als auch die Art der Kastration im nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium jeweils im medizinischen Ermessen der behandelnden Ärzte im entsprechenden Versorgungskontext der jeweiligen Länder. Dies hat einerseits zur Folge, dass an dieser Stelle kein durch den Studiensponsor verursachter Selektionsbias vorliegen kann sowie das andererseits die Entscheidung für den Start der ADT länderspezifisch im Kontext der jeweiligen Versorgungsrealität erfolgt ist. Diese Versorgungsrealität entspricht auch den internationalen Leitlinien (9, 10).

Weiterhin muss festgestellt werden, dass die deutsche S3-Leitlinie nach Aufklärung der Patienten mit dem zweithöchsten Evidenzlevel 1+ eine sofortige ADT für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom als Option empfiehlt, die eine kurative Therapie oder eine abwartende Haltung ablehnen (8). In der Studie SPARTAN haben rund 25 % der eingeschlossenen Patienten keine kurativ intendierte lokale Therapie wie eine OP oder Bestrahlung bekommen (11). Für diese Patienten ist im nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium daher eine sofortige ADT auch gemäß deutscher Leitlinie angezeigt. Auf diese Therapieoption wird vom Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), Prof. Dr. Wörmann, auch in der Anhörung zum Wirkstoff Enzalutamid im Kontext der deutschen Versorgungsrealität hingewiesen (12).

Entgegen den internationalen Leitlinien geht die in der deutschen S3-Leitlinie aufgeführte Therapieempfehlung bei einem PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression eines rezidivierten Prostatakarzinoms jedoch von einem restriktiveren Einsatz einer ADT aus. Hier besteht jedoch Grund zur Annahme, dass diese in der deutschen S3-Leitlinie aufgeführten Therapieempfehlungen für den Einsatz einer ADT – das Vorliegen einer PSADT von unter

3 Monaten bzw. eine symptomatische lokale Progression – nicht die in der deutschen Versorgungsrealität vorherrschende Praxis widerspiegeln, da andere zentrale Entscheidungsparameter, wie z. B. die verbleibende Lebenserwartung der Patienten oder auch die Patientenpräferenz, bei der komplexen Indikationsstellung für eine ADT unberücksichtigt bleiben. Konkret ist davon auszugehen, dass die Indikationsstellung für eine ADT in einem nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium nach biochemischen Rezidiv und nach Ausschöpfung aller kurativ intendierten Optionen in der deutschen Versorgungsrealität deutlich komplexeren Entscheidungsprozessen unterliegt, als es die aktuelle deutsche S3 Leitlinie festhält.

Um einerseits zu evaluieren, welche Entscheidungsparameter in der deutschen Versorgungsrealität bei der Indikationsstellung für eine ADT in einem nichtmetastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium zugrunde gelegt werden, sowie andererseits die Belastbarkeit der Studienergebnisse der Studie SPARTAN hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu prüfen, beauftragte Janssen ein unabhängiges Institut mit einer Marktforschungsstudie mit dem Ziel, Informationen über die Behandlungsrealität von nicht-fernmastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinompatienten zu generieren (N0/N1M0 HSPC) (13). Die unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufbereiteten Ergebnisse zeigen, dass die Entscheidung über eine Einleitung einer ADT im deutschen Versorgungskontext einem deutlich komplexeren Entscheidungsprozess unterliegt, als es die Empfehlungen der S3-Leitlinie vermuten lassen. Bei genauerer Betrachtung reflektiert der von den befragten Ärzten zur Abwägung der Therapieentscheidung herangezogene Kriterienkatalog weniger die deutsche S3-Leitlinie als vielmehr die Empfehlungen der europäischen Leitlinien. Dieses im Vergleich zur deutschen S3-Leitlinie deutlich differenziertere Vorgehen in der Versorgungsrealität kann unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass der Empfehlungsgrad der deutschen S3-Leitlinie aufgrund der limitierten Evidenz bei einem PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression eines rezidivierten Prostatakarzinom niedrig ist (Evidenzgrad 4).

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass eine sofortige ADT für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom S3-Leitlinien konform als Option empfohlen wird. Des Weiteren zeigt sich, dass sich die deutsche Versorgungsrealität hinsichtlich einer ADT nach biochemischen Rezidiv und nach Ausschöpfung aller kurativ intendierten Optionen differenzierter und weitgehend abweichend von dem in den deutschen S3-Leitlinien auf Basis von Evidenz vom Grad 4 definierten Kriterien (beobachtendes Abwarten bis PSADT < 3 Monate bzw. symptomatische lokale Progression) darstellt. Das tatsächliche Vorgehen in Deutschland entspricht eher dem, wie es in internationalen Leitlinien beschrieben ist, wobei Entscheidungsparameter wie verbleibende Lebenserwartung, Gleason Score oder Patientenwunsch zur Abwägung einer erstmaligen Einleitung einer ADT bei nichtmetastasierten Prostatakarzinompatienten Berücksichtigung finden.

Bei der Frage, ob die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, sollte daher nicht allein auf die S3-Leitlinie, sondern auf die tatsächliche deutsche Versorgungsrealität abgestellt werden. Für die Studie SPARTAN ist daher festzustellen, dass keine erkennbaren Gründe vorliegen, die Repräsentativität des Studienkollektivs für den

deutschen Versorgungskontext weder im Allgemeinen noch im Spezifischen aus Gesichtspunkten des Einschlusses einer Patientenpopulation mit heterogenen Gründen für den Start einer ADT Therapie im N0/N1M0 HSPC in Frage zu stellen. Insgesamt ergibt sich auch bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse keine Grundlage für eine Abstufung der Aussagesicherheit.

Abschließend ist anzumerken, dass der in diesem Dossier von Janssen dargestellte sogenannte Dezember Datenschnitt allein auf Grund der Auflage des G-BA, einen weiteren Datenschnitt zur Studie SPARTAN mit einem CCO zum 1. Dezember 2019 durchzuführen, vorgenommen wurde, um abschließend bestehende Unsicherheiten hinsichtlich des Zusatznutzens von Apalutamid – insbesondere hinsichtlich des Therapieeffekts auf das *Gesamtüberleben* – auszuräumen. Aufgrund der Reife der Daten zur Studie SPARTAN ist festzustellen, dass mit dem Dezember Datenschnitt nun eine äußerst aussagekräftige Evidenzlage vorliegt, um auch letzte bestehende Zweifel an der Aussagekraft auszuräumen.

In der Gesamtschau ist die Aussagekraft der Studie SPARTAN für die zu beantwortende Fragestellung demnach als hoch einzustufen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1.10 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT im Vergleich zu dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT (1, 5) im zu bewertenden Anwendungsgebiet HRM0CRPC ergibt sich aus den Ergebnissen zu den patientenrelevanten Endpunkten, die in der Studie SPARTAN erhoben werden. Diese werden in die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit unterteilt und das Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in den jeweiligen Kategorien bewertet. Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene. Der G-BA hat in seinem Beschluss zur Nutzenbewertung von Apalutamid (BANz AT 27.08.2019 B5) eine erneute Nutzenbewertung mit einem weiteren Datenschnitt der Studie SPARTAN zum 1. Dezember 2019 gefordert. Die Ableitung des Zusatznutzens für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgt auf Basis des vom G-BA geforderten Dezember Datenschnitts.

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

Tabelle 4-167: Übersicht der Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf der Studie SPARTAN

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert ^a		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI] ^c
	Primäre Analyse	Zweite Interimsanalyse	Dezember Datenschnitt
Mortalität - Verlängerung des OS			
Zeit bis zum Tod	0,70 [0,47; 1,04], 0,0757	0,75 [0,59; 0,96], 0,0201	0,77 [0,63; 0,94]
Mortalität - Verlängerung des MFS^b			
MFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,28 [0,23; 0,35], 0,0001	NA ^d	NA ^d
MFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,30 [0,24; 0,36], 0,0001	NA ^d	NA ^d
Morbidität – Verlängerung der TTM			
TTM (US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,27 [0,22; 0,34], 0,0001	NA ^d	NA ^d
TTM (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,28 [0,23; 0,34], 0,0001	NA ^d	NA ^d
Morbidität – Verlängerung des rPFS			
rPFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,29 [0,24; 0,36], 0,0001	NA ^d	NA ^d
rPFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,30 [0,25; 0,36], 0,0001	NA ^d	NA ^d
Morbidität – Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression			
Zeit bis zur symptomatischen Progression	0,45 [0,32; 0,63], 0,0001	0,56 [0,43; 0,73], 0,0001	0,58 [0,45; 0,75]
Morbidität – Verlängerung der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie			
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie	0,44 [0,29; 0,66], 0,0001	0,60 [0,45; 0,80], 0,0005	0,62 [0,48; 0,80]

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

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert ^a			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI] ^c
		Primäre Analyse	Zweite Interimsanalyse	Dezember Datenschnitt
Morbidität – EQ-5D (VAS)				
Zeit bis zur Verbesserung	MID			
	7	1,11 [0,92; 1,34], 0,2613	1,10 [0,92; 1,33], 0,3042	1,10 [0,92; 1,33]
	10	1,06 [0,87; 1,30], 0,5481	1,05 [0,86; 1,28], 0,6586	1,05 [0,86; 1,28]
Zeit bis zur Verschlechterung	MID			
	7	0,96 [0,81; 1,14], 0,6177	0,95 [0,80; 1,13], 0,5814	0,95 [0,80; 1,13]
	10	0,93 [0,78; 1,11], 0,4281	0,93 [0,78; 1,10], 0,3907	0,93 [0,78; 1,10]
Morbidität – PSA-Ansprechrage				
PSA-Ansprechrage		RR: 40,09 [20,99; 76,58], 0,0001 HR: 88,94 [45,85; 172,54], 0,0001	NA ^d	NA ^d
Morbidität – Zeit bis zur PSA-Progression				
Zeit bis zur PSA-Progression		0,06 [0,05; 0,08], 0,0001	NA ^d	NA ^d
Morbidität – Verlängerung des PFS2				
PFS2		0,48 [0,35; 0,65], 0,0001	0,55 [0,45; 0,68], 0,0001	0,57 [0,47; 0,68]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P				
Zeit bis zur Verbesserung				
	MID			
Physisches Wohlbefinden (PWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,14 [0,88; 1,47], 0,3146	1,09 [0,85; 1,40], 0,4821	1,09 [0,85; 1,40]
Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,08 [0,90; 1,29], 0,4274	1,05 [0,88; 1,26], 0,5672	1,05 [0,88; 1,26]
Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,03 [0,87; 1,23], 0,7011	1,02 [0,86; 1,22], 0,7869	1,02 [0,86; 1,22]

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

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert ^a			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI] ^c
		Primäre Analyse	Zweite Interimsanalyse	Dezember Datenschnitt
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,04 [0,86; 1,26], 0,6592	1,05 [0,87; 1,26], 0,6428	1,05 [0,87; 1,26]
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,07 [0,91; 1,25], 0,4334	1,04 [0,89; 1,22], 0,5967	1,04 [0,89; 1,22]
Schmerzspezifische Subskala (PRS) - Zeit bis zur Verbesserung	2	1,31 [1,08; 1,58], 0,0064	1,30 [1,07; 1,57], 0,0075	1,30 [1,07; 1,57]
	3	1,34 [1,07; 1,68], 0,0109	1,34 [1,08; 1,68], 0,0094	1,35 [1,08; 1,68]
Trial Outcome Index (TOI) – Zeit bis zur Verbesserung	5	0,99 [0,84; 1,17], 0,9031	0,98 [0,83; 1,15], 0,7749	0,98 [0,83; 1,15]
	6	1,03 [0,87; 1,24], 0,7087	1,02 [0,85; 1,22], 0,8297	1,02 [0,85; 1,22]
	9	1,13 [0,91; 1,41], 0,2592	1,13 [0,91; 1,40], 0,2786	1,13 [0,91; 1,40]
FACT-P total – Zeit bis zur Verbesserung	10	1,02 [0,84; 1,22], 0,8748	1,01 [0,84; 1,22], 0,8908	1,01 [0,84; 1,22]
FACT-G – Zeit bis zur Verbesserung	5	0,95 [0,81; 1,12], 0,5675	0,96 [0,81; 1,13], 0,5992	0,96 [0,81; 1,13]
	7	1,00 [0,83; 1,20], 0,9955	1,00 [0,83; 1,20], 0,9928	1,00 [0,83; 1,20]
	9	1,06 [0,86; 1,31], 0,5610	1,07 [0,87; 1,32], 0,5239	1,07 [0,87; 1,32]
Zeit bis zur Verschlechterung				
Physisches Wohlbefinden (PWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	1,02 [0,87; 1,20], 0,7782	0,97 [0,83; 1,14], 0,7051	0,97 [0,83; 1,14]

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

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert ^a			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI] ^c
		Primäre Analyse	Zweite Interimsanalyse	Dezember Datenschnitt
Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	0,88 [0,75; 1,04], 0,1470	0,87 [0,73; 1,02], 0,0849	0,87 [0,73; 1,02]
Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	1,08 [0,90; 1,29], 0,3957	1,06 [0,89; 1,27], 0,5091	1,06 [0,89; 1,27]
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	1,17 [1,00; 1,37], 0,0533	1,15 [0,98; 1,35], 0,0776	1,15 [0,98; 1,35]
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	0,98 [0,84; 1,14], 0,7681	0,97 [0,84; 1,13], 0,7079	0,97 [0,84; 1,13]
Schmerzspezifische Subskala (PRS) - Zeit bis zur Verschlechterung	2	0,92 [0,79; 1,08], 0,3042	0,93 [0,80; 1,08], 0,3403	0,93 [0,80; 1,08]
	3	0,93 [0,78; 1,10], 0,3781	0,93 [0,79; 1,10], 0,3959	0,93 [0,79; 1,10]
Trial Outcome Index (TOI) – Zeit bis zur Verschlechterung	5	1,08 [0,93; 1,24], 0,3246	1,06 [0,92; 1,23], 0,3997	1,06 [0,92; 1,23]
	6	1,05 [0,90; 1,22], 0,5520	1,04 [0,90; 1,20], 0,6150	1,04 [0,90; 1,20]
	9	1,12 [0,95; 1,32], 0,1763	1,09 [0,93; 1,29], 0,2820	1,09 [0,93; 1,29]
FACT-P total – Zeit bis zur Verschlechterung	10	1,06 [0,90; 1,25], 0,4653	1,04 [0,89; 1,22], 0,6229	1,04 [0,89; 1,22]
FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung	5	1,00 [0,87; 1,16], 0,9612	1,00 [0,86; 1,15], 0,9512	1,00 [0,86; 1,15]
	7	1,00 [0,85; 1,17], 0,9629	0,97 [0,83; 1,14], 0,7438	0,97 [0,83; 1,14]
	9	1,07 [0,90; 1,27], 0,4519	1,06 [0,90; 1,26], 0,4833	1,06 [0,90; 1,25]

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

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert ^a		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI] ^c
	Primäre Analyse	Zweite Interimsanalyse	Dezember Datenschnitt
<p>a: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>b: MFS wird aufgrund der nachgewiesenen Surrogat-Eigenschaft für das OS der Kategorie Mortalität zugeordnet (siehe Abschnitt 4.5.4)</p> <p>c: Der in diesem Dossier dargestellte Dezember Datenschnitt, mit CCO am 1. Dezember 2019, ist Konsequenz der Beschlussfassung des G-BA vom 01. August 2019. Der vom G-BA angeforderte Datenschnitt ist nicht Teil des präspezifizierten formalen Testverfahrens. Für den Dezember Datenschnitt können deshalb keine p-Werte dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.1)</p> <p>d: Für metastasenfreies Überleben (MFS), Zeit bis zur Metastasierung (TTM), radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS), PSA-Ansprechrage und PSA-Progression können ausschließlich Ergebnisse der primären Analyse dargestellt werden, da nach Entblindung der Studie SPARTAN keine weitere Erhebung dieser Endpunkte vorgesehen war und somit keine Datenpunkte aus späteren Datenschnitten zur Verfügung stehen.</p> <p>Quelle: (2-4)</p>			

Tabelle 4-168: Übersicht der Ergebnisse Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN basierend auf der Studie SPARTAN

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert ^a		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95 %-KI] ^b
	Primäre Analyse	Zweite Interimsanalyse	Dezember Datenschnitt
Zeit bis zu Jegliche UE	1,13 [0,99; 1,28], 0,0603	1,14 [1,00; 1,29], 0,0456	1,14 [1,01; 1,29]
Schwerwiegende UE	0,80 [0,62; 1,03], 0,0813	0,84 [0,67; 1,07], 0,1565	0,84 [0,67; 1,07]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1,13 [0,92; 1,37], 0,2456	1,10 [0,91; 1,34], 0,3060	1,10 [0,91; 1,34]
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	1,33 [0,87; 2,04], 0,1932	1,40 [0,92; 2,13], 0,1127	1,40 [0,92; 2,12]
<p>a: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>b: Der in diesem Dossier dargestellte Dezember Datenschnitt, mit CCO am 1. Dezember 2019, ist Konsequenz der Beschlussfassung des G-BA vom 01. August 2019. Der vom G-BA angeforderte Datenschnitt ist nicht Teil des präspezifizierten formalen Testverfahrens. Für den Dezember Datenschnitt können deshalb keine p-Werte dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.1).</p> <p>Quelle: (2-4)</p>			

4.4.2.1 Mortalität

Der lebensverlängernde Effekt von Apalutamid und ADT wird in der Endpunktkategorie Mortalität über den Endpunkt *OS* und über den validierten Surrogatendpunkt *MFS* dargestellt.

4.4.2.1.1 Gesamtüberleben

Für das *Gesamtüberleben* können Daten zu insgesamt drei Datenschnitten präsentiert werden, wodurch eine umfassende und belastbare Evidenzgrundlage zur Diskussion des Zusatznutzens vorliegt, nicht zuletzt auch deswegen, da der Eintritt des Todes als ein objektives Kriterium frei von Subjektivität über alle Datenschnitte hinweg beurteilt werden kann.

Für den Endpunkt *OS* zeigt sich auf Basis der primären Analyse ein HR von 0,70 [0,47;1,04], $p=0,0757$. Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 20,3 Monaten waren insgesamt 62 (7,7 %) Todesfälle im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie 42 (10,5 %) Todesfälle im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Insgesamt zeigte sich bereits ein Trend für ein verlängertes Überleben im Interventionsarm, ein Unterschied, der zum Zeitpunkt der primären Analyse noch keine statistische Signifikanz aufwies, jedoch durch die Ergebnisse des validierten Surrogatendpunkts *MFS* gestützt wurde (Abschnitt 4.5.4).

Die zweite Interimsanalyse, die durch eine medianen Nachbeobachtungsdauer von rund 41 Monaten und insgesamt 285 Todesfällen, 178 (22,1 %) im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie 107 (26,7 %) im Kontrollarm Placebo und ADT, bereits deutlich reifere Daten zum *Gesamtüberleben* liefert, demonstriert nicht nur eine hohe Konsistenz zu der primären Analyse, sondern bestätigt im Endpunkt *OS* auch, dass eine Behandlung mit Apalutamid und ADT eine deutliche Reduktion des Sterberisikos für HRM0CRPC Patienten bedeutet: Die Daten der zweiten Interimsanalyse zu *OS* erlauben mit einem HR von 0,75 [0,59; 0,96], $p=0,0201$ die Ableitung eines auf dem 5 % Niveau statistisch signifikant reduzierten Mortalitätsrisikos zugunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieses in der zweiten Interimsanalyse um 25 % signifikant reduzierte Sterberisiko ist dabei als Unterschätzung der lebensverlängernden Wirksamkeit zu werten (siehe auch Crossover-Korrekturen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1), da 19 % der Patienten des Kontrollarms nach erfolgreichem Crossover von der lebensverlängernden Wirkung einer Therapie mit Apalutamid und ADT profitieren konnten.

Mit dem Dezember Datenschnitt und den darin berichteten nahezu unveränderten Wirksamkeitsergebnissen liegt nun eine weitere Bestätigung vor, dass mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % ein signifikant reduziertes Mortalitätsrisiko festgestellt werden kann: Mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 50,56 Monaten und insgesamt 261 (32,4 %) Todesfälle im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie 149 (37,2 %) Todesfälle im Kontrollarm Placebo und ADT zeigt sich ein HR von 0,77 [0,63; 0,94], was ein 23 % reduziertes Mortalitätsrisiko bedeutet. Dabei zeigt sich auch ohne Adjustierung bzgl. des erfolgten Crossovers ein verlängertes Überleben für Patienten im Apalutamid-Arm von mindestens einem halben Jahr.

Mit zunehmender Reife der Daten der Studie SPARTAN zeigt sich dabei nicht nur eine zu erwartende Verengung des Konfidenzintervalls, was zu einer Zunahme der Robustheit der Daten führt, sondern auch ein konstantes Absinken der oberen Grenze des Konfidenzintervalls, wodurch die Sicherheit über das Ausmaß des Effektes von Apalutamid und ADT auf das *OS* mit jedem Datenschnitt steigt.

Die Ergebnisse des Dezember Datenschnitts ermöglichen demnach nicht nur das Ausräumen bis dato bestehender Unsicherheiten hinsichtlich des Endpunkts *OS*, sondern erlauben auf Basis robuster Daten mit hoher Sicherheit abschließende Aussagen über den Zusatznutzen von Apalutamid und ADT: Selbst bei Hintanstellen der beschriebenen Unterschätzung des Therapieeffektes kann auf Basis der reifen Daten des Dezember Datenschnitts durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine mindestens moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden, wodurch sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

4.4.2.1.2 Metastasenfreies Überleben (MFS)

Für den Endpunkt *MFS* können ausschließlich Daten zur primären Analyse präsentiert werden.

Für den primären Endpunkt *MFS* zeigt sich in der Studie SPARTAN in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT (US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,28 [0,23; 0,35], 0,0001 bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,30 [0,24; 0,36], 0,0001) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Das bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastase oder den Eintritt des Todes durch die Gabe von Apalutamid um 72 % bzw. 70 % gegenüber einer Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird. Der Median liegt im Interventionsarm Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 41,51 Monaten, wohingegen für den Kontrollarm Placebo und ADT ein Median von 16,2 (US regulatorische Leitlinien) bzw. 15,7 Monaten (Ex-US regulatorische Leitlinien) vorliegt.

Bereits an anderer Stelle konnte gezeigt werden, dass *MFS* in der bewertungsrelevanten Indikation als validiertes Surrogat für das *Gesamtüberleben* angesehen werden kann (Abschnitt 4.5.4). Darüber hinaus erlaubten die Ergebnisse zu *MFS* in der Studie SPARTAN bereits zur primären Analyse mit ausreichender Sicherheit die Feststellung, dass es im Vergleich zu Placebo und ADT unter einer Behandlung mit Apalutamid und ADT zu einer signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos bei HRM0CRPC Patienten kommt. Die in diesem Dossier präsentierten Daten zum *Gesamtüberleben* können nun als weitere, bestätigende Evidenz gewertet werden, dass *MFS* als validiertes Surrogat für den Endpunkt *OS* in der zu bewertenden Indikation anzuerkennen ist.

4.4.2.1.3 Fazit der Ergebnisse in der Kategorie Mortalität

In der Nutzenkategorie **Mortalität** demonstriert die vorliegende, umfangreiche Evidenz aus drei Datenschnitten eine deutliche und wiederholt bestätigte statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos im Behandlungsarm Apalutamid und ADT. Unter Berücksichtigung des

letzten, reifsten Datenschnitts ist von einer Risikoreduktion von mindestens 23 % und einem verlängerten Überleben von mehr als einem halben Jahr auszugehen. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich dadurch eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, wodurch von einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** auszugehen ist.

4.4.2.2 Morbidität

Nach Versagen sowohl kurativer als auch des ersten nicht-kurativen, erkrankungskontrollierenden Behandlungsansatzes mit der ADT und damit dem Progress des Patienten in das HRM0CRPC Erkrankungsstadium bestehen in der Kategorie Morbidität mehrere Behandlungsziele. Zu diesen gehören die langfristige Verhinderung der Bildung von Fernmetastasen als wichtigster Treiber für Mortalität und erkrankungsbedingte Beschwerden, die Unterbindung eines zeitnahen Auftretens von erkrankungsbedingten Symptomen und symptomatischer Komplikationen sowie der Erhalt einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise. Weiterführend ist die Verzögerung der Behandlung mit einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie, die neben den assoziierten physischen und auch möglichen psychischen Belastungen mit relevanten, in seltenen Fällen auch lebensbedrohlichen, Nebenwirkungen einhergehen kann, ein für die Patienten bedeutsames Therapieziel.

Deshalb wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur Metastasierung (TTM)*, *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* und dem *Gesundheitszustand nach der EQ-5D VAS* abgeleitet.

Der aus den genannten patientenrelevanten Endpunkten abgeleitete medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT wird weiterführend mit Ergebnissen durch die im Indikationsgebiet klinisch relevanten Endpunkte *radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)*, *PSA-Ansprechrates*, *Zeit bis zur PSA-Progression* und *PFS2* untermauert, die zu diesem Zweck als unterstützende Evidenz herangezogen werden.

4.4.2.2.1 Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte in der Kategorie Morbidität

4.4.2.2.1.1 Zeit bis zur Metastasierung (TTM)

Für den Endpunkt *TTM* können ausschließlich Daten zur primären Analyse präsentiert werden.

Wie auch in Modul 3 dieses Dossiers dargelegt, stellt das Auftreten von Fernmetastasen eine bedeutende Zäsur – nach dem Erhalt der Diagnose eines unheilbaren Prostatakarzinoms – im Krankheitsverlauf des Patienten dar und markiert den Zeitpunkt der Eskalation der Erkrankung. Ab diesem Zeitpunkt, der regelhaft mit einer zielgerichteten Therapie einhergeht, erfahren die Patienten eine deutliche, unumkehrbare und in der Konsequenz patientenrelevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes mit dem Bewusstsein, dass die

Wahrscheinlichkeit, am Prostatakarzinom zu versterben, groß ist. Dies lässt sich konkret in der Studie SPARTAN durch den Umstand demonstrieren, dass in beiden Studienarmen eine symptomatische Progression bei rund 80 % der Patienten erst nach der erstmaligen Bildung von Fernmetastasen aufgetreten ist (61). Weiterführend wird die Relevanz einer Metastasierung nicht nur als wichtiger Treiber für die Morbidität, sondern auch für die Mortalität von Prostatakarzinompatienten durch die bestätigte Surrogateigenschaft des Endpunkts *MFS* belegt. Eine Verzögerung der Bildung von Fernmetastasen ist damit unmittelbar mit der Aufrechterhaltung eines stabilen Erkrankungsstadiums assoziiert, einem zentralen Behandlungsziel bei HRM0CRPC Patienten.

Für den Endpunkt *TTM* zeigt sich in der Studie SPARTAN zur primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT (US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,27 [0,22; 0,34], 0,0001 bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,28 [0,23; 0,34], 0,0001) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Das Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastase wird durch die Intervention mit Apalutamid und ADT um 73 % bzw. 72 % gegenüber einer Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 40,51 Monaten, wohingegen für die Gruppe Placebo und ADT ein Median von 16,59 (US regulatorische Leitlinien) bzw. 15,7 Monate (Ex-US regulatorische Leitlinien) zu beobachten ist. Damit ist die mediane Zeit bis zur Metastasierung und dementsprechend die Zeit bis zur Erkrankungs eskalation um rund zwei Jahre verlängert. Für Patienten ist diese gewonnene metastasenfremde Zeit gleichzusetzen mit einer maßgeblichen, durch bisherige Therapien nicht erreichte Verlangsamung der Erkrankungsprogression und damit mit einem Hinauszögern der zweiten Zäsur im Erkrankungsverlauf. Aufgrund dieser ausgeprägten, durch die Verlängerung der Zeit bis zur Fernmetastasierung unerreichten Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Aufrechterhaltung eines stabilen, eskalationsfreien Erkrankungsstadiums ergibt sich ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.4.2.2.1.2 Zeit bis zur symptomatischen Progression

Für die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* können Daten zu insgesamt drei Datenschnitten präsentiert werden. Bei der Interpretation der Daten der zweiten Interimsanalyse und des Dezember Datenschnitts ist dem Einfluss des Crossovers Rechnung zu tragen, da durch die konservative Auswertung der Daten nach dem ITT-Prinzip eine Unterschätzung des Therapieeffektes von Apalutamid im gegenständlichen Endpunkt einhergeht. Dies folgt aus dem Umstand, dass den verbleibenden Patienten des Kontrollarms durch das erfolgte Crossover ermöglicht wird, von der symptomverzögernden Wirkung einer Therapie mit Apalutamid und ADT zu profitieren.

Der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* erfasst im Erkrankungsverlauf absehbar auftretende, für die Patienten mit hohem Leidensdruck assoziierte Symptome sowie symptomatische Komplikationen. Aus diesem Grund ermöglichen die Ergebnisse zu diesem Endpunkt eine umfassende Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und

ADT hinsichtlich der Aufrechterhaltung einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten, da symptom- und komplikationsarmen Lebensweise.

Für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt sich in der Studie SPARTAN auf Basis der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,45 [0,32; 0,63], 0,0001) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko einer symptomatischen Progression im Behandlungsarm mit Apalutamid um 55 % gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird. Der Median wird zum Datenschnitt in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Beim Vergleich des 25 %-Quantil zeigt sich für die Gruppe Placebo und ADT eine Zeit ohne symptomatische Progression von 29,7 Monaten. Im Interventionsarm Apalutamid und ADT wird auch das 25 % Quantil nicht erreicht.

Die zweite Interimsanalyse untermauert mit einem HR von 0,56 [0,43;0,73], 0,0001 die Feststellung, dass eine Behandlung mit Apalutamid und ADT die Zeit einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten, da symptom- und komplikationsfreien, Lebensweise signifikant verlängert. Während der Median auch zum zweiten Datenschnitt nicht erreicht wird, zeigt der Vergleich des 25 %-Quantils für den Placeboarm mit 31,9 Monaten eine im Vergleich zu 51,9 Monaten im Interventionsarm Apalutamid und ADT deutlich kürzere Zeit bis zur symptomatischen Progression.

Mit dem Dezember Datenschnitt liegt nun eine weitere Bestätigung vor, dass durch Apalutamid eine signifikante Verzögerung von erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen festgestellt werden kann: Mit insgesamt 149 (18,5 %) Ereignissen im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie 102 (25,4 %) Ereignissen im Kontrollarm Placebo und ADT erlitt nun mehr als jeder vierte Patient schwerwiegende erkrankungsbedingte Symptomatik bzw. schwere Komplikationen mit dem Bedarf einer Intervention, wodurch auch für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* eine robuste Datenlage zur abschließenden Ableitung des Zusatznutzens vorliegt. Mit einem HR von 0,58 [0,45; 0,75] kann, ungeachtet des durch das Crossover unterschätzten Therapieeffekts von Apalutamid und ADT, eine deutliche Reduktion des Risikos eines erstmaligen Auftretens erkrankungsbedingter Symptome als auch symptomatischer Komplikationen festgestellt werden. Beim Vergleich des 25 %-Quantils kann eine um über 22 Monate längere Zeit ohne symptomatische Progression festgehalten werden.

Unter Berücksichtigung der im Interventionsarm über alle drei Datenschnitte festzustellenden konsistenten und signifikant verlängerten Freiheit sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen ist belastbar von einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens zu sprechen, was für die Patienten konkret die Aufrechterhaltung eines stabilen und von der Erkrankung weitgehend beeinträchtigungsfrei gestaltbaren Lebens bedeutet.

Aufgrund der durch den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* nachgewiesenen Verzögerung schwerwiegender Symptome sowie symptomatischer Komplikationen durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT ergibt sich auch bei Zugrundelegung der als Unterschätzung einzustufenden Ergebnisse des Dezember Datenschnitts ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.2.2.1.3 Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie

Für die *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* können Daten zu insgesamt drei Datenschnitten präsentiert werden. Bei der Interpretation der Daten der zweiten Interimsanalyse und des Dezember Datenschnitts ist dem Einfluss des Crossovers Rechnung zu tragen, da durch die konservative Auswertung der Daten nach dem ITT-Prinzip eine Unterschätzung des Therapieeffektes von Apalutamid im gegenständlichen Endpunkt einhergeht.

Für Patienten, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, ist die Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie insbesondere mit einer Myelosuppression sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden. Neben der möglichen physischen und psychischen Belastung, die mit einer zytotoxischen Chemotherapie einhergehen, liegt ein besonderes Risiko in den potentiell auftretenden Nebenwirkungen, welche zwar selten in Erscheinung treten, jedoch lebensbedrohliche Komplikation mit sich bringen können.

Für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* zeigte sich in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,44 [0,29; 0,66], 0,0001) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko der Initiierung einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie im Behandlungsarm mit Apalutamid um 56 % gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird.

Die zweite Interimsanalyse bestätigt die hohe Risikoreduktion mit einem HR von 0,60 [0,45;0,80] $p=0,0005$. Während der Median auch zu diesem Zeitpunkt nicht erreicht wurde, zeigt der Vergleich des 25 %-Quantils für den Placeboarm mit 41,9 Monaten eine im Vergleich zu 52,5 Monaten im Interventionsarm deutliche kürzere Zeit bis zur Gabe einer Chemotherapie.

Mit dem Dezember Datenschnitt liegt nun eine weitere Bestätigung der Ergebnisse vor: Der Vergleich beider Therapiearme ergibt ein HR von 0,62 [0,48; 0,80]. Dies bedeutet, dass – trotz des erfolgten Crossovers – das Risiko der Initiierung einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie im Behandlungsarm mit Apalutamid auf dem 5 % Niveau statistisch signifikant um 38 % gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird. Das 25 %-Quantil demonstriert, dass die Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT über ein Jahr länger ist.

Die über alle Datenschnitte hinweg konsistenten Ergebnisse sind vor dem Hintergrund des Erkrankungsstadiums als besonders bedeutende Verzögerung von erkrankungsbedingten, belastenden klinischen Konsequenzen zu werten. Aufgrund der nachweisbaren Verzögerung von belastenden Konsequenzen sowie relevanten, potentiell auftretenden Nebenwirkungen einer Chemotherapie, die bei Auftreten unbestritten den Gesundheitszustand der Patienten schwer beeinträchtigen können, ergibt sich durch die Verlängerung der *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* auch bei Zugrundelegung der als Unterschätzung einzustufenden Ergebnisse des Dezember Datenschnitts ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.2.2.1.4 EQ 5D VAS

Für den Endpunkt *EQ-5D VAS* können Daten zu insgesamt drei Datenschnitten präsentiert werden. In der VAS des *EQ-5D* schätzen die Studienteilnehmer ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) ein. Für den mit der VAS gemessenen Gesundheitszustand wird für die Studie SPARTAN die Zeit bis zur Verbesserung als auch bis zur Verschlechterung analysiert, wobei jeweils sowohl eine MCID von mindestens sieben als auch von mindestens zehn Punkten berücksichtigt wird.

Für den Gesundheitszustand gemäß *EQ-5D (VAS)* zeigen sich über alle drei Datenschnitte hinweg keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT in Bezug auf die Verbesserung bzw. Verschlechterung unter den gewählten MIDs von sieben und zehn Punkten, daher ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.4.2.2.2 Klinisch relevante Ergebnisse als unterstützende Evidenz in der Kategorie Morbidität

4.4.2.2.2.1 Radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)

Für den Endpunkt *rPFS* können ausschließlich Daten zur primären Analyse präsentiert werden.

Neben der unmittelbar patientenrelevanten Bedeutung der Verzögerung des erstmaligen Auftretens einer Fernmetastasierung, welche in der Studie SPARTAN durch die Ergebnisse der Endpunkte *MFS* sowie *TTM* abgebildet wird, stellt in der Versorgung von Prostatakarzinompatienten auch die Entwicklung eines lokoregionären Progresses ein relevantes Ereignis im Krankheitsverlauf dar. Ungeachtet der auch im Plenum des G-BA kontrovers diskutierten Frage hinsichtlich der eigenständigen Patientenrelevanz des Endpunktes *rPFS* kann demnach die klinische Bedeutung der Verzögerung einer lokoregionär fortschreitenden Prostatakarzinomerkrankung als unbestritten gelten. Der in der Studie SPARTAN erhobene Endpunkt *rPFS* ermöglicht eine zusätzliche Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit einer Behandlung mit Apalutamid und ADT hinsichtlich der Verzögerung einer lokoregionären Progression.

Für den Endpunkt *rPFS* zeigt sich in der Studie SPARTAN zur primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT (US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,29 [0,24; 0,36], 0,0001 bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,30 [0,25; 0,36], 0,0001) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung einer radiographisch nachweisbaren Fernmetastasierung oder einer lokoregionären Progression im Behandlungsarm mit Apalutamid um 71 % bzw. 70 % gegenüber einer Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 40,51 Monaten, wohingegen für die Gruppe Placebo und ADT ein Median von 14,72 bzw. 14,65 Monaten vorliegt. Damit ist die mediane Zeit bis zum *rPFS* um über 2 Jahre verlängert. Diese ausgeprägte Verzögerung einer lokoregionären Erkrankungsprogression oder Fernmetastasierung untermauert damit den substantiellen Therapieerfolg, der durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT hinsichtlich einer Aufrechterhaltung eines stabilen, eskalationsfreien Erkrankungsstadiums und der damit einhergehenden Verhinderung von Prostatakarzinom-bedingter Morbidität erreicht wird und zuvor bereits im Kontext der patientenrelevanten Endpunkte *MFS* und *TTM* dargelegt wurde.

4.4.2.2.2 PSA-Ansprechrage

Für den Endpunkt *PSA-Ansprechrage* können ausschließlich Daten zur primären Analyse präsentiert werden.

In der Versorgungsrealität stellt der PSA-Wert als akzeptierter und angewandter Biomarker klinisch relevante Information zu Zwecken der Therapieplanung und Verlaufskontrolle sowie nicht selten der Therapieentscheidung bereit. Denn die klinische Relevanz der *PSA-Ansprechrage* beruht insbesondere auf der Möglichkeit, belastbare Aussagen über die initiale Wirksamkeit einer neuen Antitumortherapie zu treffen.

Für den Endpunkt *PSA-Ansprechrage* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT (RR 40,09 [20,99; 76,58], 0,0001 bzw. HR 88,94 [45,85; 172,54], 0,0001). Dies bedeutet, dass im Interventionsarm die Wahrscheinlichkeit für ein PSA-Ansprechen 40-fach höher ist als im Kontrollarm. Bei Betrachtung der Raten entspricht dies einer 88-fach höheren Rate im Interventionsarm, wodurch von einer hohen initialen Antitumoraktivität von Apalutamid ausgegangen werden kann.

4.4.2.2.3 Zeit bis zur PSA-Progression

Für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* können ausschließlich Daten zur primären Analyse präsentiert werden.

Über die *PSA-Ansprechrage* hinaus besteht die klinische Relevanz des PSA-Werts im Kontext der Zeit bis zur PSA-Progression als belastbarer Biomarker zur Feststellung eines erneuten biochemischen Fortschreitens der Erkrankung als Auslöser für weitere diagnostische Maßnahmen, um mögliche nächste Therapieschritte in Betracht zu ziehen.

Für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,06 [0,05; 0,08], 0,0001) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko der PSA-Progression durch die zusätzliche Gabe von Apalutamid zur ADT um 94 % gegenüber der alleinigen Behandlung mit Placebo und ADT verringert wird. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression ist im Behandlungsarm mit Apalutamid zum Zeitpunkt des Datenschnittes nicht erreicht, während sie im Placebo Behandlungsarm bei ca. 3,7 Monaten liegt.

Die Zeit bis zur *PSA-Progression* demonstriert eine bedeutende Antitumoraktivität in der großen Mehrheit der mit Apalutamid und ADT behandelten Patienten und damit eine langanhaltende Freiheit von einem biochemischen Fortschreiten der Erkrankung.

4.4.2.2.4 Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2)

Für den Endpunkt *PFS2* können Daten zu insgesamt drei Datenschnitten präsentiert werden.

Der explorative Endpunkt *PFS2* ermöglicht eine frühzeitige Ableitung erster wichtiger Rückschlüsse bezüglich eines potentiellen Einflusses der frühen Behandlung mit Apalutamid und ADT bei HRM0CRPC Patienten auf die Wirksamkeit der im Studiensetting applizierten Folgetherapien und damit hinsichtlich des Einflusses einer frühen Behandlung auf den Erfolg der gesamten Therapiestrategie.

Für den Endpunkt *PFS2* zeigt sich in der Studie SPARTAN zur primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,48 [0,35; 0,65], 0,0001) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Das bedeutet, dass das Risiko einer zweiten Progression im Zuge einer nachfolgenden Anti-Tumortherapie oder das Risiko zu versterben (aus jeglichem Grund nach Beginn der ersten Folgetherapie) um 52 % gesenkt wird, im Vergleich zu Placebo und ADT. Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zum *PFS2* beträgt in der Gruppe Placebo und ADT 39,03 Monate, wohingegen diese in der Gruppe Apalutamid und ADT nicht erreicht worden ist.

Die zweite Interimsanalyse untermauert auch nach dem Crossover von 76 Patienten (19 %) des Kontrollarms zum Interventionsarm, dass eine Behandlung mit Apalutamid und ADT das Risiko einer zweiten Progression im Zuge einer nachfolgenden Anti-Tumortherapie oder das Risiko zu versterben (aus jeglichem Grund nach Beginn der ersten Folgetherapie) mit einem HR von 0,55 [0,45;0,68] 0,0001 deutlich reduziert wird. Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zum *PFS2* beträgt zum zweiten Datenschnitt im Vergleichsarm Placebo unter Beibehaltung der ADT 43,7 Monate, während für den Interventionsarm ein Median von 55,5 Monate vorliegt.

Auch der Dezember Datenschnitt demonstriert den konsistenten Vorteil des Interventionsarms im Endpunkt *PFS2*: Der Vergleich beider Therapiearme ergibt ein HR von 0,57 [0,47; 0,68]. Dies bedeutet, dass – trotz des erfolgten Crossovers – das Risiko einer zweiten Progression im

Zuge einer nachfolgenden Anti-Tumorthherapie oder dem Risiko des Todeseintritts (aus jeglichem Grund) vor dem Start einer zweiten nachfolgenden Anti-Tumorthherapie auch zum Dezember Datenschnitt auf dem 5 % Niveau statistisch signifikant um 43 % gesenkt wird. Der Median beträgt für den Kontrollarm 41,2 Monate, während dieser im Interventionsarm Apalutamid und ADT 55,5 Monate beträgt.

Die Relevanz des Endpunkts *PFS2* wäre besonders in Abwesenheit reifer Daten zum *Gesamtüberleben* hervorzuheben. Mit der zweiten Interimsanalyse sowie dem Dezember Datenschnitt liegen jedoch für die Studie SPARTAN belastbare Ergebnisse in der Endpunktkategorie Mortalität vor, sodass die Ergebnisse im *PFS2* primär als weitere unterstützende Evidenz für die durch Apalutamid und ADT erreichte deutliche und statistisch signifikante Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzusehen sind. Aus der Zusammenschau der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Mortalität und des Endpunkts *PFS2* lässt sich schlussfolgern, dass die Therapiestrategie einer frühen Behandlung mit Apalutamid und ADT bei HRM0CRPC Patienten einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der ADT mit einem Start einer lebensverlängernden Therapie erst im metastasierten CRPC Stadium deutlich überlegen ist.

4.4.2.3 Fazit der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität

In der Nutzenkategorie **Morbidität** demonstriert die vorliegende, umfangreiche Evidenz aus drei Datenschnitten angesichts der bedeutenden Verzögerung von schwerwiegenden Symptomen und symptomatischen Komplikationen durch die Verlängerung der *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, der *TTM* und der *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* eine konsistente, nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in diesem Ausmaß bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Selbst bei Hintanstellen der beschriebenen Unterschätzung des Therapieeffekts von Apalutamid und ADT im Dezember Datenschnitt ergibt die vorliegende Evidenz einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P

Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P können Daten zu insgesamt drei Datenschnitten präsentiert werden.

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird über der *FACT-P* Fragebogen als Ganzes (*FACT-P* Total) und seine 5 Subskalen (Physical-, Social/ Family, Emotional- und Functional-Well-Being und Prostate Cancer Subscale) ausgewertet. Zusätzlich werden die schmerzbedingte Subskala, der Trial-Outcome-Index und der indikationsübergreifende *FACT-G* dargestellt.

Der Erhalt einer hohen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist für Patienten in frühen Phasen einer Prostatakarzinomkrankung, in denen das erstmalige Auftreten von erkrankungsbedingten Komplikationen und Schmerzen noch bevorsteht, von besonderer Bedeutung. Dass für Patienten im HRM0CRPC Erkrankungsstadium, die noch nicht unter wesentlichen Beeinträchtigungen durch Prostatakarzinom-bedingte Morbidität leiden, trotz der nicht-kurativen Erkrankungssituation eine hohe Lebensqualität möglich ist, kann nicht zuletzt durch Baseline-Werte im *FACT-P* Gesamtscore in der Studie SPARTAN demonstriert werden. So zeigt sich, dass der Mittelwert für den *FACT-P*-Gesamtscore sowohl in der Gruppe Apalutamid und ADT als auch in der Gruppe Placebo und ADT mit der allgemeinen *FACT-P* Populationsnorm für erwachsene Männer in den Vereinigten Staaten von Amerika vergleichbar ist (90).

In der Studie SPARTAN kann im Kontext der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß *FACT-P* eine Vergleichbarkeit beider Behandlungsarme demonstriert werden, mit einer über alle drei Datenschnitte hinweg konsistenten tendenziellen Überlegenheit des Interventionsarms. Diese tendenzielle Überlegenheit der Gruppe Apalutamid und ADT zeigt sich statistisch signifikant bei der Zeit zur Verbesserung der Schmerzen, gemessen mit der schmerzspezifischen Subskala des *FACT-P*. Diese tendenzielle Überlegenheit ist auch zu beobachten, werden die Mittelwertdifferenzen der Veränderung zur Baseline pro Behandlungszyklus berücksichtigt. (11, 14)

Für die primäre Analyse zeigt sich die Überlegenheit des Interventionsarms Apalutamid und ADT sowohl bei einer MID von 2 Punkten als auch bei einer MID von 3 Punkten mit einem HR von 1,31 [1,08; 1,58], $p=0,0064$ bzw. mit einem HR von 1,34 [1,07; 1,68], $p=0,0109$.

Zur zweiten Interimsanalyse bestätigt sich der signifikante Vorteil mit einem HR von 1,30 [1,07;1,57], $p=0,0075$ für eine MID von 2 Punkten sowie mit einem HR von 1,34 [1,08;1,68], $p=0,0094$ bei einer MID von 3 Punkten.

Auch der Dezember Datenschnitt untermauert den Vorteil in der Zeit bis zur Verbesserung der Schmerzen mit einem HR von 1,30 [1,07; 1,57] für eine MID von 2 Punkten sowie mit einem HR von 1,35 [1,08; 1,68] bei einer MID von 3 Punkten.

Unter Berücksichtigung der aktuellen Daten ist somit eine um 30 % bzw. 35 % erhöhte Wahrscheinlichkeit festzustellen, eine Verbesserung in der schmerzbedingten Subskala durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT zu beobachten.

Diese Ergebnisse sind konsistent zum patientenrelevanten Morbiditätsvorteil, der sich im Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt und untermauern somit, dass durch die Gabe von Apalutamid und ADT eine substanzielle und langanhaltende Freiheit sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen erreicht wird. Die im Interventionsarm stabilen Werte im Instrument *FACT-P* zeigen daher, dass die zusätzliche Gabe von Apalutamid zur konventionellen ADT und die daraus bei HRMOCRPC resultierenden Vorteile in Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten nicht zu Lasten eines Rückgangs in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gehen.

In der Gesamtschau bedeuten diese Ergebnisse, dass die derzeitige Standardbehandlung von HRMOCRPC Patienten durch Apalutamid um eine wirksame Therapieoption ergänzt werden kann, die zu einer patientenrelevanten Verbesserung in Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten führt und gleichzeitig die Aufrechterhaltung einer hohen Lebensqualität ermöglicht. Da sich in der Studie SPARTAN in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität in dem *FACT-P*, mit Ausnahme der schmerzspezifischen Subskala (PRS), zwischen den Studienarmen jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt, ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.4.2.4 Verträglichkeit

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Apalutamid und ADT in den Hauptkategorien dargestellt. Weiterführend wird eine Darstellung der UE von speziellem Interesse vorgenommen. Abschließend erfolgt ergänzend dazu die Betrachtung weiterer, statistisch signifikanter UE auf SOC Ebene, welche für jede Hauptkategorie der Verträglichkeit dargestellt und diskutiert werden.

Die Diskussion des Verträglichkeitsprofils und die Ableitung des Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Verträglichkeit erfolgt auf Basis der Daten des Dezember Datenschnitts. Für die Ergebnisse zur Verträglichkeit erfolgt jeweils ein Konsistenzabgleich mit den Ergebnissen der primären Analyse sowie der zweiten Interimsanalyse. Abweichende Ergebnisse, die sich im Verlauf der Studie einstellen, werden transparent dargestellt. Bei der Bewertung des Verträglichkeitsprofils ist zu berücksichtigen, dass die Studie SPARTAN nach der primären Analyse entblindet wurde. In diesem Kontext ist darauf hinzuweisen, dass für die Analyse der Verträglichkeit Patienten des Placeboarms ab dem Zeitpunkt des Crossovers zensiert werden. Dies bedeutet im vorliegenden Fall, dass nach erfolgtem Crossover keine Patienten des Placeboarms mehr unter Risiko stehen, da in der Studie SPARTAN kein Patient des Kontrollarms die Behandlung mit ADT und Placebo fortsetzte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Ein Vergleich über das Hazard Ratio bezieht sich jedoch auf den Zeitraum, in dem sich in beiden Armen noch Patienten unter Risiko befinden. Aus diesem Grund können sich die Ergebnisse späterer Datenschnitte nur unwesentlich von denen der primären Analyse unterscheiden.

4.4.2.4.1 Jegliche UE

Zur primären Analyse ergibt sich im Vergleich der Studienarme zueinander kein statistisch signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Auswertung der *Jeglichen UE*. Mit der zweiten Interimsanalyse stellt sich ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT ein, der auch im Dezember Datenschnitt festzustellen ist (HR 1,14 [1,01; 1,29]). Da in dieser Kategorie der Verträglichkeit allerdings auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, werden *Jegliche UE* nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

4.4.2.4.2 Schwerwiegende UE

Zur primären Analyse ergibt sich im Vergleich der Studienarme zueinander kein statistisch signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Auswertung der *Schwerwiegenden UE*. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse.

Trotz der Hinzunahme des potenten Wirkstoffs Apalutamid zu dem bestehenden Therapieregime der konventionellen ADT als Standardtherapie kommt es für die HRM0CRPC Patientenpopulation zu keinem signifikant gehäuften oder verminderten Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen, sodass sich **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** ableiten lässt.

4.4.2.4.3 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Zur primären Analyse ergibt sich im Vergleich der Studienarme zueinander kein statistisch signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Auswertung der *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse.

Trotz der Hinzunahme des potenten Wirkstoffs Apalutamid zu dem bestehenden Therapieregime der konventionellen ADT als Standardtherapie kommt es für die HRM0CRPC Patientenpopulation zu keinem signifikant gehäuften oder verminderten Auftreten von schweren Nebenwirkungen, sodass sich **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** ableiten lässt.

4.4.2.4.4 UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

Zur primären Analyse ergibt sich im Vergleich der Studienarme zueinander kein statistisch signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Auswertung der *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse.

In der Gesamtbetrachtung zeigt sich, dass es trotz der Hinzunahme des potenten Wirkstoffs Apalutamid zu dem bestehenden Therapieregime der konventionellen ADT zu keinem gehäuften oder verminderten Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen kommt, sodass sich **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** ableiten lässt.

4.4.2.4.5 UE von speziellem Interesse

Die Analyse der *UE von speziellem Interesse* basiert gemäß Studienprotokoll auf SMQs, welche eine definierte Zusammenstellung von MedDRA darstellen. Sofern zu den *UE von speziellem Interesse* keine entsprechenden SMQs in MedDRA vorhanden sind, wurde eine Zusammenstellung von PT im SAP präspezifiziert. Im Folgenden werden die Ergebnisse zur übergeordneten Bezeichnung der *UE von speziellem Interesse* dargestellt. Die Detailebene ist dem Abschnitt 4.3.1.3.1.12.5 zu entnehmen. Weiterhin werden zu den *UE von speziellem Interesse* korrespondierende SOCs ergänzend dargestellt, sofern in mindestens einer der Hauptkategorien zur Verträglichkeit in den zeitadjustierten Analysen statistische signifikante Ergebnisse vorliegen, die aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den Studienarmen herangezogen werden.

4.4.2.4.5.1 Hautausschlag

Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs

In der zeitadjustierten Analyse des *UE von speziellem Interesse Hautausschlag* zeigen sich in der primären Analyse statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Apalutamid und ADT für *Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*. Bei *Schwerwiegenden UE* ist kein statistisch signifikanter Unterschied aufgetreten. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt

ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergeben sich demnach auf dem 5 % Niveau statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Apalutamid und ADT für *Jegliche UE* (HR 4,26 [2,77; 6,56]), *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR 19,83 [2,73; 144,20]) und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* (HR nicht berechenbar). Bei *Schwerwiegenden UE* ist kein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zu berichten.

Ergebnisse der korrespondierenden SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:
In der korrespondierenden SOC *Erkrankungen Haut und des Unterhautgewebes* zeigt sich in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* und *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergeben sich demnach auf dem 5 % Niveau signifikante Unterschiede zuungunsten von Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 2,47 [1,90; 3,21]) und *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR 23,84 [3,29; 172,53]).

Klinische Betrachtung des UE von speziellem Interesse: Hautausschlag

Unabhängig vom Schweregrad stellt Hautausschlag in der Studie SPARTAN die häufigste mit der Behandlung von Apalutamid und ADT assoziierte Nebenwirkung dar, welche in der Regel in den ersten Monaten nach Beginn der Therapie in einem niedrigen Schweregrad auftritt und in der Mehrheit der Fälle innerhalb von etwa zwei Monaten abklingt (11). Sowohl bei leichten als auch schweren Ausprägungen dieses UE werden in der Studie SPARTAN keine lebensbedrohlichen, langfristigen oder bleibenden Risiken für die Gesundheit der Patienten festgestellt. Bei dem UE Hautausschlag ist von einer in der Regel reversiblen Nebenwirkung auszugehen, die keine gesonderten Erwägungen bei Therapiebeginn erfordert.

Durch das beschriebene, gehäufte Auftreten dieses UE konnten während der Studie SPARTAN Maßnahmen für den Umgang mit Hautausschlag definiert werden, um den behandelnden Ärzten beim reaktiven Nebenwirkungsmanagement effektive und zugleich leicht umsetzbare Empfehlungen an die Hand zu geben. Als geeignete Maßnahmen wurden u.a. neben einer lokalen Behandlung des Ausschlags mit topischen Kortikosteroiden eine temporäre Dosisreduktion oder eine kurzfristige Dosisunterbrechung empfohlen (11). In diesem Zusammenhang kann festgehalten werden, dass eine allgemein mögliche, temporäre Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung die langfristige Wirksamkeit der Therapie mit Apalutamid nicht vermindert (15). Die beschriebenen Maßnahmen können, sofern notwendig, zusätzlich für eine gute Beherrschbarkeit des Hautausschlags für die in der Regel vorübergehende Zeit des Auftretens dieser Nebenwirkung sorgen.

4.4.2.4.5.2 Stürze

Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs

Die zeitadjustierte Analyse des *UE von speziellem Interesse Stürze* ergibt in der primären Analyse in den Kategorien *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*

und *UE*, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Für die zweite Interimsanalyse ergibt sich unter Berücksichtigung der zeitadjustierten Analysen ein abweichendes Ergebnis: In der Kategorie *Jegliche UE* zeigt sich nun ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten des Behandlungsarms. Der Dezember Datenschnitt zeigt in der Kategorie *Jegliche UE* mit einem HR von 1,50 [1,05; 2,15] ein zur zweiten Interimsanalyse konsistentes und auf dem 5 % Niveau signifikantes Ergebnis zuungunsten des Behandlungsarms.

Ergebnisse der korrespondierenden SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:

In der korrespondierenden *SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*, die das Ereignis *Sturz* mit enthält, zeigt sich in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* und *Schwerwiegenden UE*. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergeben sich demnach auf dem 5 % Niveau signifikante Unterschiede zuungunsten von Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,35 [1,04; 1,74]) und *Schwerwiegenden UE* (HR 2,82 [1,20; 6,61]) in dieser SOC.

Klinische Betrachtung des UE von speziellem Interesse: Stürze

Es ist bekannt, dass es sich bei Patienten mit einem Prostatakarzinom unter einer ADT um eine fragile Population mit einem Risiko für osteoporotische Frakturen handelt, die zu Stürzen führen können. Zudem wird die ADT mit Muskelschwund, Schwächeanfällen und Gewichtszunahme assoziiert, die allesamt auch das Sturzrisiko erhöhen können. Dieses bestehende hohe Risiko kann durch Hinzunahme einer noch potenteren AR-gerichteten Therapie wie Apalutamid erhöht werden, so dass es sich hier in dieser SOC widerspiegelt. Die breite Erfahrung mit den neueren AR-gerichteten Therapien und Untersuchungen zu Apalutamid sowie die vorherrschende Kenntnis des erhöhten Sturzrisikos auch schon unter alleiniger ADT ermöglichen es den Ärzten, mit dieser Problematik immer routinierter umzugehen und entsprechende therapeutische als auch präventive Maßnahmen einzuleiten, sodass das Management von Stürzen als beherrschbar angesehen werden kann.

4.4.2.4.5.3 Frakturen

Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs

In der zeitadjustierten Analyse des *UE von speziellem Interesse Frakturen* ergibt sich für die primäre Analyse ein statistisch signifikanter Nachteil für den Behandlungsarm mit Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm in der Kategorie *Schwerwiegende UE*. In den Kategorien *Jegliche UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Für die zweite Interimsanalyse ergibt sich unter Berücksichtigung der zeitadjustierten Analysen ein abweichendes Ergebnis: In der Kategorie

Schwerwiegende UE zeigt sich nun kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den beiden Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis ist konsistent im Dezember Datenschnitt, welcher mit einem HR von 2,79 [0,98; 7,93] kein auf dem 5 % Niveau signifikantes Ergebnis zeigt.

4.4.2.4.5.4 Krampfanfälle

Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs

Die zeitadjustierte Analyse des *UE von speziellem Interesse Krampfanfälle* ergibt in der primären Analyse in den Kategorien *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse.

4.4.2.4.5.5 Hypothyreose

Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs

In der zeitadjustierten Analyse des *UE von speziellem Interesse Hypothyreose* ergibt sich für die primäre Analyse bei *Jeglichen UE* ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Apalutamid und ADT. In den weiteren Hauptkategorien *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* treten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergibt sich demnach ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zuungunsten von Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 4,10 [1,98; 8,51]).

Ergebnisse der korrespondierenden SOC Endokrine Erkrankungen:

In der korrespondierenden SOC *Endokrine Erkrankungen* zeigt sich in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE*. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergibt sich demnach ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zuungunsten von Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 3,13 [1,50; 6,56]).

Klinische Betrachtung des UE von speziellem Interesse: Hypothyreose

Alle Hypothyreose Ereignisse haben maximal einen CTCAE-Grad von 2 erreicht. Bei Hypothyreose handelt es sich um ein beherrschbares UE, weswegen das zuvor dargestellte Ergebnis als ein das Verträglichkeitsprofil von Apalutamid nicht relevant beeinflussender Faktor gewertet wird.

4.4.2.4.5.6 Weitere Betrachtungen von UE auf Ebene der SOC

Ergänzend zu den Hauptkategorien der Verträglichkeit werden in diesem Abschnitt weitere statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des HR zwischen den Studienarmen auf SOC Ebene je Hauptkategorie dargestellt und diskutiert.

4.4.2.4.5.6.1 SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort tritt in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Schweren UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. In den weiteren Hauptkategorien *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* treten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Für die zweite Interimsanalyse ergeben sich unter Berücksichtigung der zeitadjustierten Analysen demgegenüber Abweichungen in den Hauptkategorien *Jegliche UE* sowie *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3): So ergibt sich nun bei *Jeglichen UE* ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Bei *Schweren UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich zur zweiten Interimsanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied mehr.

Die Ergebnisse des Dezember Datenschnitts zeigen mit einem HR von 1,21 [1,00; 1,45] bei *Jeglichen UE* einen auf dem 5 % Niveau signifikanten Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. In den weiteren Hauptkategorien *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* treten keine auf dem 5 % Niveau signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Klinische Betrachtung: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Bei den unter der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* subsumierten *Schweren UE* handelt es sich um wenige Ereignisse sowie reversible Nebenwirkungen wie Fieber oder Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, die regelhaft keine lebensbedrohlichen, langfristigen oder bleibenden Risiken für die Gesundheit der Patienten bedeuten und damit ein reaktives Nebenwirkungsmanagement erlauben, ohne dass gesonderte Erwägungen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils bei Therapiebeginn erforderlich sind.

Bei dem UE Ermüdung, das in der Studie SPARTAN überwiegend im Schweregrad ≤ 2 berichtet wurde, handelt es sich um eine vielschichtige Herausforderung in der Therapie von Krebserkrankungen im Allgemeinen und des Prostatakarzinoms im Spezifischen, weshalb diese Nebenwirkung eine wichtige Rolle im Therapiemanagement der Patienten einnehmen kann. In der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms existieren auch wirkstoffklassenspezifische Vorerfahrungen mit dieser unerwünschten Begleitsymptomatik. Eine Ermüdungssymptomatik geringeren Ausmaßes, wie im vorliegenden Fall, kann durch multimodale Therapieansätze ambulant behandelt werden. Die in der Studie SPARTAN mit insgesamt 9 Ereignissen zur primären Analyse und 10 Ereignissen in der zweiten Interimsanalyse sowie dem Dezember Datenschnitt berichteten niedrigen Abbruchquoten der

Studienmedikation aufgrund von Ermüdung geben Hinweise auf eine insgesamt beherrschbare Ausprägung dieser Nebenwirkung.

4.4.2.4.5.6.2 SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

In der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* tritt in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf. In den weiteren Hauptkategorien *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* treten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Für die zweite Interimsanalyse ergibt sich unter Berücksichtigung der zeitadjustierten Analysen ein abweichendes Ergebnis: So zeigt sich bei *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* nun kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zum Vorteil von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo unter Beibehaltung der ADT. Mit dem Dezember Datenschnitt zeigt sich ein mit der zweiten Interimsanalyse konsistentes Ergebnis: So zeigen sich über die Hauptkategorien *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* keine auf dem 5 % Niveau signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

4.4.2.4.5.6.3 SOC Gefäßerkrankungen

In der SOC *Gefäßerkrankungen* tritt in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* auf. In den weiteren Hauptkategorien *Schwere AE (CTCAE Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* treten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergibt sich demnach ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zuungunsten von Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,31 [1,06; 1,61]).

Klinische Betrachtung: SOC Gefäßerkrankungen

Bei den unter dieser SOC subsumierten Ereignissen zeigen sich regelhaft keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, sodass für diese UE auch keine klinische Relevanz abgeleitet werden kann. Lediglich für die hier ebenfalls zuzuordnenden Hitzewallungen zeigen sich mit Apalutamid klinisch manifeste Ergebnisse. In diesem Kontext ist festzuhalten, dass es sich bei Hitzewallungen um eine bekannte und häufig bei einer Behandlung mit GnRH-Analoga beschriebene Nebenwirkung handelt, welche durch die Testosteron-Supprimierung klinisch erklärbar ist. Vor diesem Hintergrund ist es denkbar, dass das durch die Gabe eines innovativen, potenten antihormonellen Arzneimittels verfolgte Therapieziel einer umfassenderen Testosteron-Supprimierung mit einer Verstärkung des Effektes assoziiert ist. Hitzewallungen stellen somit eine bei der Therapie des Prostatakarzinoms grundsätzlich bekannte und nicht unmittelbare lebensbedrohliche

Nebenwirkung dar, die größtenteils keinen negativen Einfluss auf die Adhärenz der onkologischen Therapie hat, sodass dieses UE insgesamt als beherrschbar einzuordnen ist.

4.4.2.4.5.6.4 SOC Erkrankungen des Nervensystems

In der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* zeigt sich in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE*. In den weiteren Hauptkategorien *Schwere AE (CTCAE Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* treten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergibt sich demnach ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zuungunsten von Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,54 [1,22; 1,94]).

Klinische Betrachtung: SOC Erkrankungen des Nervensystems

Bei den unter dieser SOC subsumierten Ereignissen zeigen sich regelhaft keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, die in der internistischen Versorgung nicht leicht zu kontrollieren sind oder denen ein die Morbidität unmittelbar erhöhender Effekt zugesprochen werden kann. Lediglich für die hier ebenfalls zuzuordnenden Geschmacksstörungen zeigen sich mit Apalutamid klinisch manifeste, jedoch selten auftretende Ereignisse. Insgesamt kann bei dieser SOC keine klinische Einordnung abgeleitet werden, aus der sich eine relevante therapeutische Konsequenz für die onkologische Therapie ergibt.

4.4.2.4.5.6.5 SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

In der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* zeigt sich in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE*. In den weiteren Kategorien *Schwere AE (CTCAE Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* treten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. In den weiteren Kategorien *Schwere AE (CTCAE Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* treten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergibt sich demnach ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zuungunsten von Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,54 [1,22; 1,96]).

Klinische Betrachtung: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Auch bei den unter dieser SOC subsumierten Ereignissen zeigen sich, mit Ausnahme der Hypercholesterinämie, regelhaft keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Hypercholesterinämie ist eine in der internistischen Versorgung leicht zu kontrollierende Nebenwirkung, welcher kein die Morbidität unmittelbar erhöhender Effekt

zugesprochen werden kann. Insgesamt kann demnach bei dieser SOC keine klinische Einordnung abgeleitet werden, aus der sich eine therapeutische Konsequenz für die onkologische Therapie ergibt.

4.4.2.4.5.6.6 SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege

In der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* zeigt sich in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE*, *Schwerwiegenden UE* und *Schweren UE* (CTCAE-Grad ≥ 3). Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergeben sich demnach auf dem 5 % Niveau signifikante Unterschied zugunsten von Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 0,64 [0,52; 0,78]), *Schwerwiegenden UE* (HR 0,40 [0,27; 0,59]) und *Schweren UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR 0,38 [0,25; 0,57]).

Klinische Betrachtung: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Das für die Gruppe Apalutamid und ADT signifikant reduzierte Risiko von Nieren und Harnwege betreffenden UE untermauert den patientenrelevanten Vorteil, der sich im Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt und demonstriert somit ergänzend den Vorteil von Apalutamid und ADT bei der Verzögerung von Prostatakarzinom-assoziiierter Morbidität. Dies unterstützt die Feststellung, dass durch die Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur alleinigen Gabe der konventionellen ADT eine substanzielle Verzögerung sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen erreicht wird.

4.4.2.4.5.6.7 SOC Untersuchungen

In der SOC *Untersuchungen* gemäß den Hauptkategorien der Verträglichkeit tritt in der primären Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* auf. In den weiteren Kategorien *Schwere AE* (CTCAE Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* treten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt ergeben sich konsistente Ergebnisse. Für den Dezember Datenschnitt ergibt sich demnach ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zuungunsten von Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,65 [1,26; 2,17]).

Klinische Betrachtung: SOC Untersuchungen

Für die diese SOC treibenden Ereignisse – bei denen es unter anderem um Laborparameter ohne eine unmittelbare klinische Relevanz handelt – lassen sich regelhaft keine relevanten, klinisch erklärbaren Muster erkennen, die eine medizinische Einordnung ermöglichen. Lediglich für die hier ebenfalls zuzuordnende Gewichtsreduktion zeigen sich statistisch signifikante und mit Apalutamid assoziierbare Unterschiede. In diesem Kontext ist anzumerken, dass Patienten mit einem Prostatakarzinom in der Regel nicht kachektisch sind und es sich hierbei um niedrige

Schweregrade handelt, sodass dieses UE für die Patienten regelhaft keine Gefahr darstellen sollte.

4.4.2.4.5.6.8 SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Während die zeitadjustierte Analyse der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in der primären Analyse in den Kategorien *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigt, ergibt sich für die zweite Interimsanalyse ein abweichendes Ergebnis: In der Kategorie *Schwerwiegende UE* zeigt sich nun ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten des Behandlungsarms. Mit dem Dezember Datenschnitt zeigt sich ein zur zweiten Interimsanalyse konsistentes Ergebnis. Für den Dezember Datenschnitt ergibt sich demnach ein auf dem 5 % Niveau signifikanter Unterschied zuungunsten von Apalutamid und ADT bei *Schwerwiegende UE* (HR 2,29 [1,13; 4,64]).

Klinische Betrachtung: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für diese SOC lassen sich keine eindeutigen treibenden Ereignisse identifizieren, die den statistisch signifikanten Unterschied der gesamten SOC eindeutig medizinisch einordnen lassen. Bei den gehäuft auftretenden Ereignissen ($\leq 2\%$ im Interventionsarm), die jeweils für sich genommen keine statistisch signifikante Häufung aufweisen, handelt es sich um Harnwegsinfektionen, Pneumonien und Sepsen, wodurch sich in der Summe ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten des Behandlungsarms zeigt.

4.4.2.4.6 Zusammenfassung Verträglichkeit

In der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** zeigen sich zum Dezember Datenschnitt für die Hauptkategorien *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* zwischen den Behandlungsarmen keine signifikanten Unterschiede. Dies ist konsistent sowohl zur primären Analyse als auch zur zweiten Interimsanalyse. Lediglich für die ergänzend dargestellte Hauptkategorie *Jegliche UE*, die auch Ereignisse ohne Patientenrelevanz umfasst, zeigt sich zum Dezember Datenschnitt ein von der primären Analyse abweichendes Ergebnis zuungunsten des Interventionsarms.

In der Gesamtschau zeigt sich für die Behandlung mit Apalutamid und ADT unter Berücksichtigung des Dezember Datenschnitts, auch unter Abwägung der positiven und negativen Effekte und deren klinischer Einordnung, ein gut verträgliches und auch vor dem Hintergrund statistisch signifikant gehäuft auftretender, klinisch relevanter Nebenwirkungen wie beispielsweise Hautausschlag und ein insgesamt beherrschbares und in der Regel reversibles Verträglichkeitsprofil. Auch unter Berücksichtigung der *UE von speziellem Interesse* sowie der Detailanalysen auf SOC Ebene ergibt sich keine von den Hauptkategorien abweichende Einschätzung für das Verträglichkeitsprofil von Apalutamid und ADT. Aus den lediglich vereinzelt Abweichungen in den Ergebnissen, die sich zum Dezember Datenschnitt im Vergleich zur primären Analyse einstellen, kann kein von der initialen Bewertung

abweichender, relevanter Einfluss auf die Einschätzung des Verträglichkeitsprofils von Apalutamid und ADT abgeleitet werden. Apalutamid und ADT ist demnach gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als eine verträgliche, auf Ebene der Hauptkategorien mit der alleinigen konventionellen ADT vergleichbare, Behandlungsoption einzustufen. Daher resultiert aus dem umfassenden Evidenzpaket in der Nutzenkategorie Verträglichkeit **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden**.

4.4.2.5 Gesamtschau

Die nachfolgende Tabelle 4-169 fasst die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Apalutamid und ADT auf Endpunktebene für die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus der Studie SPARTAN unter Berücksichtigung des vom G-BA geforderten Dezember Datenschnitts zusammen. Nachstehend folgt eine zusammenfassende Darstellung dieser Einschätzung.

Tabelle 4-169: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie SPARTAN

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunktkategorie Mortalität		
Verlängerung des OS ^a	Hinweis	beträchtlich
Fazit Endpunktkategorie Mortalität	Hinweis	beträchtlich
Endpunktkategorie Morbidität		
Verlängerung der TTM	Hinweis	erheblich
Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression	Hinweis	beträchtlich
Verlängerung der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie	Hinweis	beträchtlich
EQ-5D (VAS)		Kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen
Fazit Endpunktkategorie Morbidität	Hinweis	beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P		Kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen
a: Zusatznutzenanspruch unterstützt durch die Ergebnisse des Surrogat-Endpunkts MFS, dessen Surrogat-Eigenschaft bereits an anderer Stelle dargestellt wurde (siehe Abschnitt 4.5.4)		

Tabelle 4-170 fasst die Ableitung des Zusatznutzens von Apalutamid und ADT für die Nutzenkategorie Verträglichkeit zusammen.

Tabelle 4-170: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie SPARTAN

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zu Jegliche UE		ergänzend dargestellt
Schwerwiegende UE		kein Zusatznutzen oder Schaden
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		kein Zusatznutzen oder Schaden
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen		kein Zusatznutzen oder Schaden

Nach Versagen sowohl kurativer als auch des ersten palliativen, erkrankungskontrollierenden Behandlungsansatzes sind die wesentlichen Behandlungsziele für HRM0CRPC Patienten neben einem verlängerten Überleben der Erhalt eines stabilen, möglichst schmerz- und komplikationsfreien Erkrankungsstadiums und die Aufrechterhaltung einer hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies geht einher mit einer möglichst langfristigen Verhinderung der Bildung von Fernmetastasen als wichtigster Treiber für Mortalität und Morbidität. Die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Phase III-Studie SPARTAN mit 1207 eingeschlossenen HRM0CRPC Patienten demonstrieren in der Gesamtschau für die Behandlung mit Apalutamid und ADT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in zentralen patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf an einer wirksamen, erkrankungskontrollierenden Behandlung.

Für die Kategorie Mortalität demonstriert die vorliegende, umfangreiche Evidenz im Endpunkt OS eine deutliche statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos im Behandlungsarm Apalutamid und ADT. Unter Berücksichtigung des letzten, reifsten Datenschnitts ist somit von einer mindestens moderaten Verlängerung der Lebensdauer auszugehen, woraus sich in der **Nutzenkategorie Mortalität ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

In der Kategorie Morbidität bestehen über alle drei Datenschnitte hinweg signifikante, patientenrelevante Vorteile in der Reduktion sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen demonstriert durch den Endpunkt symptomatische Progression. Weiterführend erlaubt die umfangreiche Evidenzlage belastbar den Schluss, dass durch die Gabe von Apalutamid und ADT das Risiko des Einsatzes einer zytotoxischen Chemotherapie signifikant und für die Patienten bedeutend reduziert werden kann. Durch die Behandlung mit Apalutamid gewinnen Patienten darüber hinaus im Median zwei zusätzliche metastasenfreie Lebensjahre, wodurch die Gefahr des Verlusts einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise in einem bisher unerreichten Maß reduziert wird. Aufgrund dieser großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich in der **Nutzenkategorie Morbidität ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Diese durch eine Therapie mit Apalutamid erreichten signifikanten Vorteile im Überleben sowie bei der Reduktion bzw. Verzögerung krankheitsbedingter Morbidität werden bei einer zur konventionellen ADT vergleichbaren Lebensqualität und Verträglichkeit erzielt: Damit kann durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT für HRM0CRPC die gesundheitsbezogene Lebensqualität größtenteils aufrechterhalten werden. Für die schmerzbezogene Subskala (PRS) zeigt sich zudem konsistent in allen Datenschnitten ein statistisch signifikanter Vorteil sowohl bei einer MID von 2 Punkten als auch bei einer MID von 3 Punkten. Insgesamt kann in der **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** zwischen den Studienarmen kein Unterschied und **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** abgeleitet werden.

Das in diesem Dossier dargestellte, umfassende Evidenzpaket in der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigt ebenfalls **weder einen Zusatznutzen noch einen Schaden**.

In der Gesamtschau der Ergebnisse kann im Vergleich von Apalutamid und ADT mit dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt werden. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt sich mit der Behandlung mit Apalutamid und ADT eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in zentralen patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf für eine wirksame, die Erkrankung kontrollierende Behandlung.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1.10 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-171: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Männer mit einem Hochrisiko nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen

indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Schon im ersten Nutzendossier zu Apalutamid (61) wurden von Janssen Analysen zur Evaluation der Surrogateigenschaft von *MFS* als Surrogat für das *Gesamtüberleben* vorgelegt. Im vorliegenden Dossier wurden diese Analysen mit neu zur Verfügung stehenden Daten aus neu veröffentlichten Studien aktualisiert. Damit wurden aus Sicht von Janssen u.a. Kritikpunkte des IQWiG aus der letzten Nutzenbewertung adressiert. Da sich im aktuellen Dezember Datenschnitt der Studie SPARTAN nun ein signifikanter Vorteil für Apalutamid für das Gesamtüberleben zeigt, werden im Folgenden die Validierungsstudie und aktualisierte Ergebnisse nur kurz noch einmal ergänzend dargestellt, um die Surrogateigenschaft des Endpunkts *MFS* im Anwendungsgebiet zu untermauern. Basierend auf diesen Ergebnissen hat Janssen ein Manuskript verfasst, das sich momentan im Publikationsprozess befindet. Die zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers aktuelle Fassung des Manuskripts ist im Modul 5 dieses Nutzendossiers enthalten (91).

Beschreibung der Validierungsstudie

Ziel der Validierungsstudie ist es, zu zeigen, dass der Endpunkt *metastasenfreies Überleben (MFS)*, welcher häufig den primären Endpunkt der Studien im Anwendungsgebiet darstellt, geeignet ist, um mit hoher Sicherheit einen signifikanten Vorteil im *Gesamtüberleben (OS)* zu prognostizieren.

Die verwendete Methodik steht im Einklang mit den Empfehlungen des Rapid Reports A10-05 des IQWiG (25) und der Publikation von Schürmann et al. (92). Demnach erfolgt die Validierung unter Verwendung aggregierter Daten auf Grundlage von Publikationen, anhand derer auch die Korrelation der Behandlungseffekte abgeleitet werden kann. Als zentrales Ergebnis wird ein Surrogate-Threshold-Effect (STE) abgeleitet, um die Validität von *MFS* als Surrogat für das *Gesamtüberleben* zu belegen.

Der aktualisierte Studienpool basiert auf einer im Oktober 2019 durchgeführten systematischen Literaturrecherche. Hierbei wurden insgesamt 22 geeignete Datenpunkte aus 21 Studien identifiziert. In der Summe fließen die aggregierten Daten von 18.095 Patienten mit einem nicht-metastasierten Prostatakarzinom in die Analysen mit ein.

Im ersten Schritt wird die Korrelation zwischen Surrogat *MFS* und patientenrelevantem Endpunkt *Gesamtüberleben* berechnet. Anschließend wird mit Hilfe der im Rapid Report *Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie* empfohlenen Methode, einer Meta-Regression mit zufälligen Effekten, ein Schwellenwert berechnet, ab welchem man mit ausreichender Sicherheit einen signifikanten Vorteil im patientenrelevanten Endpunkt vorhersagen kann.

Ein Kritikpunkt des IQWiG zu den im ersten Apalutamid-Dossier vorgelegten Analysen der Surrogateigenschaft von *MFS* war, dass der Studienpool Patienten aus verschiedenen Stadien des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms umfasste. Insbesondere bestand eine Unsicherheit, inwieweit sich die Surrogateigenschaft von *MFS* bei Patienten mit und ohne eine kastrationsresistente Erkrankung unterscheidet. Mit dem aktualisierten Studienpool war es nun möglich, einen für das kastrationsresistente Stadium spezifischen STE zu berechnen, der 0,37 beträgt. Mit einem HR_{MFS} aus der Studie SPARTAN von 0,30 [0,24;0,36] gemäß der Ex-US regulatorischen Zensierung lässt sich damit aus dem Behandlungseffekt von Apalutamid auf das Surrogat *MFS* zum 1. Datenschnitt mit hoher Sicherheit ein signifikanter Effekt auf des Gesamtüberleben vorhersagen.

Tatsächlich zeigt sich dieser Überlebensvorteil in der 2. Interimsanalyse und im jetzt neu vorgelegten Dezember Datenschnitt der Studie SPARTAN, was die vorgelegten Validierungsanalysen untermauert.

Eine weitere kürzlich veröffentlichte Studie basierend auf den Individualdaten der Studie SPARTAN zeigt die Vorhersagekraft des Endpunktes *metastasenfreies Überleben (MFS)* bzgl. des Gesamtüberlebens (66). Die Autoren verwendeten dabei ein Verfahren, um die Abhängigkeit zwischen *MFS* und *OS* aus der Korrelation der beiden Endpunkte auf der Individualebene zu quantifizieren (93). Solche Verfahren, die eine Korrelation auf Individualebene zeigen, sind lt. IQWiG geeignet, einen zusätzlichen Baustein für die Validität eines Surrogatendpunktes zu liefern (93).

Zusammenfassend zeigen die vorgelegten Ergebnisse aus Sicht von Janssen, dass *MFS* als validiertes Surrogat für das *Gesamtüberleben* im nicht-metastasierten Prostatakarzinom angesehen werden kann.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-261. Wirkstoff: Apalutamid. Datum des Gesprächs: 10.01.2018.* 2018.
2. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, 1. Datenschnitt.* 2020.
3. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, 2. Datenschnitt.* 2020.
4. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019.* 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid. Vom 1. August 2019.* 2019 [04.03.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3907/2019-08-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-437_BAnz.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid. Vom 1. August 2019.* 2019 [20.01.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5911/2019-08-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-437_TrG.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Apalutamid. Vom 1. August 2019* 2019 [11.03.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6206/2019-08-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-437_ZD.pdf.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1. AWMF-Registernummer: 043/022OL.* 2019 [06.09.2019]. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom>.
9. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer.* Eur Urol. 2017;71(4):630-642.

10. American Urological Association (AUA). *Guideline Castration-Resistant Prostate Cancer*. 2018 [12.03.2020]. <https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-guideline>.
11. Janssen Research and Development L.L.C. *Clinical Study Report. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer Selective Prostate AR Targeting with ARN-509 (SPARTAN). Protocol ARN-509-003; Phase 3. JNJ-56021927 (apalutamide). 25.09.2017. EDMS number: Report Body: EDMS-ERI-130332582, 1.0. 2017.*
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Enzalutamid. Stenografisches Wortprotokoll der Sitzung am 8. April 2019. 2019 [20.12.2019].* https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-417/2019_04_08_Wortprotokoll_Enzalutamid_D-411.pdf.
13. DocCheck Research. *Marktforschung zum Therapieverhalten bei nicht-fermetastasierten HSPC-Patienten. 21.01.2020. 2020.*
14. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, et al. *Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.* The Lancet Oncology. 2018;19(10):1404-1416.
15. Smith MR, Perez-Ruixo C, Ackaert O, Ouellet D, Chien C, Uemura H, et al. *Relationship between apalutamide (APA) exposure and metastasis-free survival (MFS) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) from SPARTAN.* Annals of Oncology. 2018;29(Supplement 8).
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid. Vom 20. Februar 2020. 2020 [06.03.2020].* https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4166/2020-02-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-437.pdf.
17. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Erleada® 60 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2020. 2020. www.fachinfo.de.*
18. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE.* Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-455.
19. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. *Searching for studies: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version.* In: Higgins J, Green S (editors). *Cochrane*

- Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. 2011.*
20. Amit O, Bushnell W, Dodd L, Roach N, Sargent D. *Blinded independent central review of the progression-free survival endpoint.* The oncologist. 2010;15(5):492-495.
 21. Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O, et al. *Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer.* J Clin Oncol. 2017;35(27):3097-3104.
 22. Janssen Research and Development LLC. *Statistical Analysis Plan (SAP). SPARTAN (Selective Prostate AR Targeting with ARN-509) A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer. ARN-509-003; Phase 3S. Version 7.0. 26.06.2017.* 2017.
 23. Gartrell BA, Saad F. *Managing bone metastases and reducing skeletal related events in prostate cancer.* Nat Rev Clin Oncol. 2014;11(6):335-345.
 24. Li TT, Shore ND, Mehra M, Todd MB, Saadi R, Leblay G, et al. *Impact of subsequent metastases on costs and medical resource use for prostate cancer patients initially diagnosed with localized disease.* Cancer. 2017;123(18):3591-3601.
 25. IQWiG. *Rapid Report "Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie". IQWiG-Bericht Nr. 80. Interne Auftragsnummer: A10-05.* 2011 [29.01.2020]. https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) vom 7. Juni 2018.* 2018 [20.12.2019]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf.
 27. Food and Drug Administration (FDA). *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018.* 2018 [20.12.2019]. <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
 28. European Medicines Agency. *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. 13 December 2012.* 2012 [20.12.2019]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf.

29. Norgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sorensen HT. *Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007)*. J Urol. 2010;184(1):162-167.
30. Oglesby A, Delea T, Hagiwara M, Zilber S, Berger A. *PCN56 IMPACT OF BONE METASTASES (BM) ON HEALTH CARE COSTS BEFORE AND AFTER OCCURRENCE OF SKELETAL RELATED EVENTS (SRES) IN MEN WITH PROSTATE CANCER (PC)*. Value in Health. 2009;12(3):A46.
31. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent*. Eur Urol. 2017;71(4):618-629.
32. Leonel Almeida P, Jorge Pereira B. *Local Treatment of Metastatic Prostate Cancer: What is the Evidence So Far?* Prostate Cancer. 2018;2018:2654572.
33. Droz JP, Flechon A, Terret C. *Prostate cancer: management of advanced disease*. Ann Oncol. 2002;13 Suppl 4:89-94.
34. Friedlander JI, Duty BD, Okeke Z, Smith AD. *Obstructive uropathy from locally advanced and metastatic prostate cancer: an old problem with new therapies*. J Endourol. 2012;26(2):102-109.
35. Oefelein MG. *Prognostic significance of obstructive uropathy in advanced prostate cancer*. Urology. 2004;63(6):1117-1121.
36. Casey RG, Corcoran NM, Goldenberg SL. *Quality of life issues in men undergoing androgen deprivation therapy: a review*. Asian J Androl. 2012;14(2):226-231.
37. Cheng KK, Lee DT. *Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer*. Crit Rev Oncol Hematol. 2011;78(2):127-137.
38. Fukuta F, Kitamura H, Yanase M, Taguchi K, Takahashi A, Kunishima Y, et al. *Efficacy and safety of docetaxel and prednisolone for castration-resistant prostate cancer: a multi-institutional retrospective study in Japan*. Jpn J Clin Oncol. 2015;45(7):682-687.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib vom 18. Mai 2017*. 2017 [28.02.2020]. https://www.gba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdd.
40. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D)*. Br J Rheumatol. 1997;36(5):551-559.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-*

- RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet). 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3669/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_TrG.pdf.*
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trametinib. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3668/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_TrG.pdf.*
 43. Pickard AS, Neary MP, Cella D. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.*
 44. Facchini G, Caffo O, Ortega C, D'Aniello C, Di Napoli M, Cecere SC, et al. *Very Early PSA Response to Abiraterone in mCRPC Patients: A Novel Prognostic Factor Predicting Overall Survival. Frontiers in pharmacology. 2016;7:123-123.*
 45. Fuerea A, Baciarello G, Patrikidou A, Albigès L, Massard C, Di Palma M, et al. *Early PSA response is an independent prognostic factor in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with next-generation androgen pathway inhibitors. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2016;61:44-51.*
 46. Nadal R, Tsai H-L, Sinibaldi VJ, Paller CJ, Antonarakis ES, Denmeade SR, et al. *Prognostic factors for clinical outcomes in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with sequential novel androgen receptor-directed therapies. The Prostate. 2016;76(5):512-520.*
 47. Rescigno P, Lorente D, Bianchini D, Ferraldeschi R, Kolinsky MP, Sideris S, et al. *Prostate-specific Antigen Decline After 4 Weeks of Treatment with Abiraterone Acetate and Overall Survival in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. European urology. 2016;70(5):724-731.*
 48. Vollmer RT, Dawson NA, Vogelzang NJ. *The dynamics of prostate specific antigen in hormone refractory prostate carcinoma: an analysis of cancer and leukemia group B study 9181 of megestrol acetate. Cancer. 1998;83(9):1989-1994.*
 49. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang Y-CO, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. *A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2007;13(21):6396-6403.*
 50. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, et al. *Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. J Clin Oncol. 2003;21(7):1232-1237.*
 51. Oudard S, Banu E, Scotte F, Banu A, Medioni J, Beuzeboc P, et al. *Prostate-specific antigen doubling time before onset of chemotherapy as a predictor of survival for*

- hormone-refractory prostate cancer patients*. *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2007;18(11):1828-1833.
52. Schröder FH. *Biomarkers and screening for prostate cancer*. *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2006;17 Suppl 10:x201-x206.
53. Scher HI, Kelly WM, Zhang ZF, Ouyang P, Sun M, Schwartz M, et al. *Post-therapy serum prostate-specific antigen level and survival in patients with androgen-independent prostate cancer*. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(3):244-251.
54. Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN, Jr., et al. *Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16*. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(8):516-521.
55. Facit.org. *FACT-P. Version 4*. 2007 [20.12.2019]. <https://www.facit.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=42292>.
56. Webster K, Cella D, Yost K. *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation*. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:79.
57. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. *Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument*. *Urology*. 1997;50(6):920-928.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) vom 18. Juni 2015*. 2015. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3251/2015-06-18_AM-RL-XII_Enzalutamid_nAWG_2015-01-01-D-146_TrG.pdf.
59. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. *Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer*. *Value Health*. 2009;12(1):124-129.
60. Cella D, Nowinski CJ. *Measuring quality of life in chronic illness: the functional assessment of chronic illness therapy measurement system*. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(12 Suppl 2):S10-17.
61. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Apalutamid (Erleada®). Modul 4 A. Erleada® zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen. Stand: 21.01.2019*. 2019 [09.03.2020]. <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2908/2019-01-21%20Modul4%20Apalutamid.pdf>.

62. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 762. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Auftrag A19-09. Stand: 29.04.2019.* 2019 [18.03.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2909/2019-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Apalutamid_D-437.pdf.
63. IQWiG. *Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017.* 2017 [20.12.2019]. https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
64. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. *Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer.* N Engl J Med. 2018;378(15):1408-1418.
65. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. *Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer.* Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2019;30(11):1813-1820.
66. Smith MR, Mehra M, Nair S, Lawson J, Small EJ. *Relationship Between Metastasis-free Survival and Overall Survival in Patients With Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer.* Clinical genitourinary cancer. 2019;11.
67. Scott LJ. *Apalutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a profile of its use.* Drugs and Therapy Perspectives. 2020;36(3):97-105.
68. Aragon Pharmaceuticals Inc. *A Study of Apalutamide (ARN-509) in Men With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Last update posted May 7, 2019.* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946204>; 2013. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946204>.
69. EUCTR2012-004322-24. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer - SPARTAN.* 2013-08-27. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004322-24.
70. DRKS00006457. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men With Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer.* 2015. <http://www.drks.de/DRKS00006457>.
71. EUCTR2012-004322-24-AT. *A Clinical study to assess the safety and effectiveness of ARN-509 in men with Castration-Resistant Prostate Cancer (prostate cancer not responsive to castration treatment).* 2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004322-24.
72. JPRN-JapicCTI-163123. *A Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.* 2016. <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163123>.
73. Janssen Research and Development LLC. *SYNOPSIS. Name of Investigational Product JNJ-56021927 (apalutamide). 25 September 2017. Title of Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men*

- with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer* A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer. Study Name: Selective Prostate AR Targeting with ARN-509 (SPARTAN). Protocol No.: ARN-509-003. EudraCT Number: 2012-004322-24. NCT No.: NCT01946204. Clinical Registry No.: CR102931. 2017 [18.03.2020]. <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>.
74. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 793. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A19-09. Auftrag: A19-51. Stand: 11.07.2019.* 2019 [18.03.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3079/2019-08-01_Addendum-IQWiG_Apalutamid-D-437.pdf
75. Astellas Pharma GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Enzalutamid (Xtandi™). Modul 4 A. Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.* Stand: 19.11.2018. 2018 [04.03.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2784/2018-11-19_Modul4A_Enzalutamid.pdf.
76. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 726. Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.* Stand: 26.02.2019 2019 [04.03.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2785/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid_D-411.pdf.
77. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 760. Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A18-80 Auftrag: A19-34. Stand: 25.04.2019.* 2019 [18.03.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2969/2019-05-16_Addendum-IQWiG_Enzalutamid-nAWG_D-411.pdf.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Enzalutamid. Vom 16. Mai 2019* 2019 [18.03.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6305/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411_ZD.pdf.
79. Janssen Research and Development LLC. *Results from an Interim Analysis of Study ARN-509-003 (SPARTAN): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer. JNJ-56021927 (apalutamide). Post Authorisation Measure.* 25 June 2019. 2019.
80. Janssen Research and Development LLC. *Clinical Study Protocol. SPARTAN (Selective Prostate AR Targeting with ARN-509). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer. ARN-509-003. Amendment INT-6.* 18. May 2015. 2015.

81. Janssen Research and Development LLC. *Clinical Study Protocol. SPARTAN (Selective Prostate AR Targeting with ARN-509). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer. Protocol Number: ARN-509-003. Amendment 9. 3 March 2019.* 2019.
82. Janssen Research and Development LLC. *Supplemental Statistical Analysis Plan (SAP) for Overall Survival (OS) and Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy (CytoChemo). 4 March 2019. SPARTAN. (Selective Prostate AR Targeting with ARN-509). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer.* 2019.
83. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft - Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ). *Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V. Datum 23. Mai 2019. Stellungnahme zu Apalutamid (Prostatakarzinom), Nr. 762, A19-09, Version 1.0, Stand: 29.04.2019.* 2019.
84. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, P C, De Santis M, Fanti S, et al. *EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Update March 2019.* 2019 [03.02.2020]. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/> To access the pdfs & translations of individual guidelines, please login as EAU member. Non-EAU members can view the webversions.
85. Janssen Research and Development LLC. *Crossover-Bericht SPARTAN Trial. IA2: Adjustment of OS HR for the presence of crossover.* 2019.
86. Janssen Research and Development LLC. *Crossover-Bericht SPARTAN Trial. Cut-off date December 1, 2019. Adjustment of OS HR for the presence of crossover.* 2020.
87. Janssen Research and Development L.L.C. *Master CRF. Protocol: ARN-509-003 AAP509XX509003 Study. Blank CRF Casebook. Published Date: 14-May-2014. Study Version: 2.0.* 2014.
88. Janssen Research and Development LLC. *Clinical Study Protocol. SPARTAN (Selective Prostate AR Targeting with ARN-509). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer. ARN-509-003. Amendment 8. 15 March 2017.* 2017.
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom). Vom 16. Mai 2019.* 2019 [20.01.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5744/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411_TrG.pdf.

90. Small EJ, Saad F, Hadaschik BA, Graff JN, Mainwaring PN, McQuarrie K, et al. *Patient reported outcomes (PROS) in spartan, a phase 3, double-blind, randomized study of apalutamide (APA) plus androgen deprivation therapy (ADT) vs placebo plus ADT in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC)*. Journal of Urology. 2018;199(4 Supplement 1):e703-e704.
91. Orel O, Hartmann H, Hannink A, Templin C, Jensen A, Eisele L. *Metastasis-free survival as surrogate for overall survival in patients with non-metastatic prostate cancer*. manuscript. 2020.
92. Schürmann C, Sieben W. *Differences in surrogate threshold effect estimates between original and simplified correlation-based validation approaches*. Statistics in Medicine. 2016;35(7):1049-1062.
93. Fleischer F, Gaschler-Markefski B, Bluhmki E. *A statistical model for the dependence between progression-free survival and overall survival*. Statistics in Medicine. 2009;28(21):2669-2686.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2020	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(apalutamid* or arn509 or arn 509 or JNJ56021927 or JNJ 56021927 or erleada).mp.	105
2	Remove duplicates from 1	103

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to March 06, 2020	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2020	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane (19)	
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (18)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(apalutamid* or arn509 or arn 509 or JNJ56021927 or JNJ 56021927 or erleada).mp.	169
2	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.	589.932
3	randomized.ab.	471.808
4	placebo.ab.	205.632
5	clinical trials as topic.sh.	190.299
6	randomly.ab.	328.476
7	trial.ti.	214.362
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	1.273.079
9	exp animals/ not humans.sh.	4.675.679
10	8 not 9	1.171.121
11	randomized controlled trial.pt.	501.219
12	(randomized or placebo*).mp.	901.891
13	11 or 12	901.891
14	1 and 10	49
15	1 and 13	50
16	14 or 15	54
17	remove duplicates from 16	53

Datenbankname	Embase 1974 to 2020 March 05	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2020	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (18)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp apalutamide/	450
2	(apalutamid* or arn509 or arn 509 or JNJ56021927 or JNJ 56021927 or erleada).mp.	616
3	956104-40-8.rn.	444
4	1 or 2 or 3	620
5	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.764.655
6	4 and 5	213
7	6 not Medline.cr.	207

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	11.03.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	apalutamide OR arn509 OR arn-509 OR JNJ56021927 OR JNJ-56021927 OR erleada [Other Terms]
Treffer	74 Registereinträge

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.03.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	apalutamide OR arn509 OR arn-509 OR JNJ56021927 OR JNJ-56021927 OR erleada [Search Term]
Treffer	23 Registereinträge

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	11.03.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	apalutamide OR arn509 OR arn-509 OR JNJ56021927 OR JNJ-56021927 OR erleada [Search Term]
Treffer	124 record for 83 trials

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
01	Aggarwal RR, Eggener SE, Chen RC, Heller G, Patnaik A, Xiao H, et al. <i>A phase 3 study of androgen annihilation in high-risk biochemically relapsed prostate cancer: An Alliance Foundation trial (AFT-19)</i> . Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15 Supplement 1).	Publikationstyp
02	Altavilla A, Di Maio M, Tucci M, Lolli C, Schepisi G, Buttiglieri C, et al. <i>Safety of new androgen receptor inhibitors (ARi) in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): A network meta-analysis of randomized controlled trials (RCT)</i> . Annals of Oncology. 2019;30(Supplement 5):v339.	Publikationstyp
03	Bhindi B, Karnes RJ. <i>Novel Nonsteroidal Antiandrogens and Overall Survival in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer</i> . European urology. 2018;74(4):534-535.	Publikationstyp
04	Borno HT, Small EJ. <i>Apalutamide and its use in the treatment of prostate cancer</i> . Future Oncology. 2019;15(6):591-599.	Publikationstyp
05	Carretero Gonzalez A, Martin MC, Luyo M, Castellano D, de Velasco G. <i>Challenges of treatment selection in the older prostate patient</i> . Journal of Geriatric Oncology. 2019;10(4):666-668.	Publikationstyp
06	Chowdhury S, Oudard S, Uemura H, Joniau S, Pilon D, Ladouceur M, et al. <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Apalutamide and Enzalutamide with ADT in the Treatment of Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> . Advances in Therapy. 2020;37(1):501-511.	Publikationstyp
07	De Lartigue J. <i>Expanding treatment options and ongoing challenges for urologic cancers</i> . Journal of Community and Supportive Oncology. 2016;14(10):434-439.	Publikationstyp
08	De Santis M, Steuber T. <i>The earlier the better? Apalutamide for non-metastatic castration resistant prostate cancer</i> . ESMO Open. 2019;4(2):e000484	Publikationstyp
09	Di Nunno V, Santoni M, Massari F. <i>New Hormonal Agents in Patients with Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Can We Be Satisfied with an Advantage in Metastasis-free Survival?</i> European urology oncology. 2019;2(4):471.	Publikationstyp
10	Diels J, Perualila N, Sermon J, Siebert U, van Sanden S. <i>PCN248 ESTIMATING THE UNBIASED OS-BENEFIT FOR APALUTAMIDE</i>	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
	<i>(APA) VERSUS ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY (ADT) IN PATIENTS WITH NON-METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (NMCRPC) FROM SPARTAN, ADJUSTING FOR SUBSEQUENT THERAPY USING RANDOMIZED DATA EXTERNAL TO THE TRIAL.</i> Value in Health. 2019;22(Supplement 2):S103.	
11	Gourd E. <i>Apalutamide shows efficacy in prostate cancer.</i> Lancet Oncol. 2018;19(3):e149.	Publikationstyp
12	Graff JN, Saad F, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Uemura H, Chowdhury S, et al. <i>Metastasis-free survival (MFS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC) patients (PTS) with prostate-specific antigen (PSA) decline to <0.2 ng/ml following apalutamide (APA) treatment: Post hoc results from the phase 3 spartan study.</i> Journal of Urology. 2019;201(4 Supplement 1):e503.	Publikationstyp
13	Graff JN, Smith MR, Saad F, Hadaschik BA, Uemura H, Lee JY, et al. <i>Age-related efficacy and safety of apalutamide (APA) plus ongoing androgen deprivation therapy (ADT) in subgroups of patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): Post hoc analysis of SPARTAN.</i> Journal of Clinical Oncology. 2019;37(Supplement 15).	Publikationstyp
14	Hadaschik B, Panic A. <i>[New treatment option-apalutamide for nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer].</i> Neue Therapieoption - Apalutamid beim nicht fernmetastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. 2018;57(6):729-730.	Publikationstyp
15	Hadaschik BA, Saad F, Graff JN, Olmos D, Oudard S, Mainwaring PN, et al. <i>Efficacy and safety of apalutamide (APA) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC) patients (PTS) with or without prior radical prostatectomy (RP) and/or external radiotherapy (XRT): Post HOC analysis of spartan.</i> Journal of Urology. 2019;201(4 Supplement 1):e502-e503.	Publikationstyp
16	Hadaschik BA, Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Graff JN, Olmos D, et al. <i>SPARTAN, a phase 3 double-blind, randomized study of apalutamide versus placebo in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC).</i> Oncology research and treatment. 2018;41(Supplement 4):43.	Publikationstyp
17	Jayasimha S. <i>Apalutamide: A novel therapy for non metastatic castration-resistant carcinoma prostate.</i> Indian journal of urology. 2018;34(4):305-306.	Publikationstyp
18	Koo KC, Lee JS, Kim JW, Han KS, Lee KS, Kim DK, et al. <i>Impact of clinical trial participation on survival in patients with castration-resistant prostate cancer: A multi-center analysis.</i> BMC cancer. 2018;18(1):468.	Intervention
19	Mainwaring P, Liu G, Lee JY, Semenov A, Tejwani S, Lara Jr P, et al. <i>SPARTAN-a randomised doubleblind, comparative study of ARN-509 plus androgen deprivation therapy (ADT) vs ADT alone in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0-CRPC).</i> BJU international. 2015;115(SUPPL. 4):97.	Publikationstyp
20	Mainwaring P, Small E, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik B, et al. <i>Updated analysis of progressionfree survival with first subsequent therapy (PFS2) and safety in the SPARTAN study of apalutamide (APA) in patients (pts) with high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC).</i> BJU international. 2019;123(Supplement 2):46-47.	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
21	Mainwaring P, Small E, Uemura H, Lee JY, Pang ST, Marx G, et al. <i>Efficacy and safety of apalutamide (APA) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) from SPARTAN: Asian subpopulation.</i> Annals of Oncology. 2018;29(Supplement 9).	Publikationstyp
22	Mainwaring PN, Smith MR, Thomas S, Chowdhury S, Olmos D, Li J, et al. <i>Androgen Receptor (AR) anomalies and efficacy of apalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) from the phase 3 SPARTAN study.</i> BJU international. 2018;122(Supplement 2):6-7.	Publikationstyp
23	Parikh RB, Prasad V. <i>Metastasis-free survival in prostate cancer: Faster drug approvals, better drugs?</i> Journal of Clinical Oncology. 2019;37(4):266-268.	Publikationstyp
24	Pollock YYG, Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, et al. <i>Predictors of falls and fractures in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) treated with apalutamide (APA) plus ongoing androgen deprivation therapy (ADT).</i> Journal of Clinical Oncology. 2019;37(Supplement 15).	Publikationstyp
25	Rachner TD, Tsourdi E, Hofbauer LC. <i>Apalutamide and metastasis-free survival in prostate cancer.</i> New England Journal of Medicine. 2018;378(26):2541-2542.	Publikationstyp
26	Reis LO. <i>Metastasis-free Survival-Progress or Lowering the Bar on Nonmetastatic Prostate Cancer?</i> European urology. 2018;74(5):682-683.	Publikationstyp
27	Rexer H, Graefen MPD, Grimm MOPD. Phase-III-Studie beim lokalen oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom: Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie zu Apalutamide in Patienten mit lokalem Hoch-Risiko-Prostatakarzinom oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die eine primäre Radiotherapie erhalten (ATLAS) - Studie AP 90/15 der AUO. 2017;48(6):520-521.	Intervention
28	Rexer H, Hammerer P. <i>A multicentric, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study of ARN-509 in men with non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (SPARTAN): AUO study AP 82/14.</i> Urologe. 2016;55(3):395-397.	Publikationstyp
29	Saad F, Small E, Hadaschik B, Graff J, Mainwaring P, McQuarrie K, et al. <i>Patient (pt) reported outcomes (PROs) in SPARTAN, a phase 3, double-blind, randomized study of apalutamide (APA) plus androgen deprivation therapy (ADT) vs placebo (PBO) plus ADT in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC).</i> European urology, supplements. 2018;17(2):e1070-e1071.	Publikationstyp
30	Saad F, Thomas S, Feng FY, Gormley M, Lopez-Gitlitz A, Yu MK, et al. <i>Response to apalutamide (APA) among patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) from spartan by decipher genomic classifier (GC) score.</i> Journal of Urology. 2019;201(4 Supplement 1):e216.	Publikationstyp
31	Seymour Z, Hamstra D. <i>Quality of life is not compromised with intensification of androgen therapy in recurrent prostate cancer.</i> The Lancet Oncology. 2018;19(10):1275-1276.	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
32	Small EJ, Cella D, McQuarrie K, Saad F, Hadaschik BA, Graff JN, et al. <i>Health-related quality of life (HRQoL) after progressive disease (PD) in SPARTAN: A phase III trial of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC)</i> . Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2018;29 Suppl 8:viii276-viii277.	Publikationstyp
33	Small EJ, Lee JY, Lopez-Gitlitz A, Saad F, Rooney B, Hadaschik BA, et al. <i>Prostate-specific antigen (PSA) outcomes in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC) treated with apalutamide (APA): Results from phase 3 spartan study</i> . Journal of Urology. 2018;199(4 Supplement 1):e232.	Publikationstyp
34	Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, et al. <i>SPARTAN, a phase 3 double-blind, randomized study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (PTS) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC)</i> . Journal of Clinical Oncology. 2018;36(6 Supplement 1).	Publikationstyp
35	Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. <i>Updated analysis of progression-free survival with first subsequent therapy (PFS2) and safety in the SPARTAN study of apalutamide (APA) in patients (pts) with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC)</i> . Journal of Clinical Oncology. 2019;37(Supplement 7).	Publikationstyp
36	Small EJ, Saad F, Hadaschik BA, Graff JN, Mainwaring PN, McQuarrie K, et al. <i>Patient reported outcomes (PROS) in spartan, a phase 3, double-blind, randomized study of apalutamide (APA) plus androgen deprivation therapy (ADT) vs placebo plus ADT in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC)</i> . Journal of Urology. 2018;199(4 Supplement 1):e703-e704.	Publikationstyp
37	Small EJ, Saad F, Rathkopf DE, Hadaschik BA, Chowdhury S, Yu MK, et al. <i>Predicting disease progression in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): An analysis from the phase 3 SPARTAN trial</i> . Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15 Supplement 1).	Publikationstyp
38	Smith MR. <i>Progress in nonmetastatic prostate cancer</i> . New England Journal of Medicine. 2018;378(26):2531-2532.	Publikationstyp
39	Smith MR, Perez-Ruixo C, Ackaert O, Ouellet D, Chien C, Uemura H, et al. <i>Relationship between apalutamide (APA) exposure and metastasis-free survival (MFS) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) from SPARTAN</i> . Annals of Oncology. 2018;29(Supplement 8).	Publikationstyp
40	Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. <i>Apalutamide (APA) and overall survival (OS) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): Updated results from the phase III SPARTAN study</i> . Annals of Oncology. 2019;30(Supplement 5):v325.	Publikationstyp
41	Smith MR, Saad F, Rathkopf DE, Hadaschik BA, Chowdhury S, Yu MK, et al. <i>Relationship of time to metastasis (TTM) and site of metastases in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): Results from the phase 3 SPARTAN trial</i> . Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15 Supplement 1).	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
42	Sternberg CN. Novel hormonal therapy for castration-resistant prostate cancer. <i>Annals of Oncology</i> . 2012;23(SUPPL. 10):x259-x263.	Intervention
43	The Lancet Oncology. <i>New interventions offer prostate cancer hope</i> . <i>The Lancet Oncology</i> . 2018;19(4):427.	Publikationstyp
44	Tombal B. <i>Will new AR inhibitors reshape the prostate cancer landscape?</i> <i>The Lancet Oncology</i> . 2014;15(9):912-913.	Publikationstyp
45	Trewartha D, Carter K. Advances in prostate cancer treatment. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> . 2013;12(11):823-824.	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-172: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)
ClinicalTrials.gov	74	73	1
EU-CTR	23	22	1
WHO ICTRP	83	80	3
Summe	180	175	5

Tabelle 4-173: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Studien, die in mehr als einem Studienregister identifiziert wurden, werden mehrfach aufgeführt.

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov*</i>			
1	NCT01171898	Aragon Pharmaceuticals Inc. July 26 2010. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetic and Proof-of-Concept Study of ARN-509 (Apalutamide) in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171898	Intervention
2	NCT01790126	Aragon Pharmaceuticals Inc. March 4 2013. ClinicalTrials.gov: The Role of Highly Selective Androgen Receptor (AR) Targeted Therapy in Men With Biochemically Relapsed Hormone Sensitive Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790126	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3	NCT01792687	Aragon Pharmaceuticals Inc. February 5 2013. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-tumor Activity of Ascending Doses of ARN 509 in Combination With Abiraterone Acetate https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01792687	Population
4	NCT01822041	Aragon Pharmaceuticals Inc. March 2013. ClinicalTrials.gov: 14C-ARN-509 Microtracer Label AME and Absolute BA Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822041	Population
5	NCT02031666	Aragon Pharmaceuticals Inc. December 2013. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Relative Bioavailability of 7 Test Tablet Formulations of JNJ-56021927 With Respect to the Capsule Formulation of JNJ-56021927 in Healthy Male Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031666	Population
6	NCT02106507	Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Aragon Pharmaceuticals Inc. April 2014. ClinicalTrials.gov: ARN 509 Plus Everolimus in Men With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Treatment With Abiraterone Acetate https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02106507	Population
7	NCT02123758	Aragon Pharmaceuticals Inc. July 9 2014. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-56021927 (ARN-509) and Abiraterone Acetate in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02123758	Population
8	NCT02160756	Aragon Pharmaceuticals Inc. June 2014. ClinicalTrials.gov: Bioavailability Study of 3 Tablet Formulations vs. Capsule Formulation of JNJ-56021927 in Fasting Healthy Male Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02160756	Population
9	NCT02162836	Janssen Pharmaceutical K.K. June 27 2014. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of JNJ-56021927 in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02162836	Population
10	NCT02230033	Aragon Pharmaceuticals Inc. September 2014. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Drug-Drug Interaction Between Itraconazole or Gemfibrozil and JNJ-56021927 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02230033	Population
11	NCT02257736	Aragon Pharmaceuticals Inc. November 26 2014. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Apalutamide (JNJ-56021927) in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Participants With Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257736	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
12	NCT02489318	Aragon Pharmaceuticals Inc. November 27 2015. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide (JNJ-56021927, ARN-509) Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Participants With mHSPC https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489318	Population
13	NCT02524717	Aragon Pharmaceuticals Inc. August 13 2015. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of JNJ-56021927 in Participants With Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared With Participants With Normal Hepatic Function https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02524717	Population
14	NCT02531516	Aragon Pharmaceuticals Inc. November 19 2015. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of JNJ-56021927 (Apalutamide) in High-risk Prostate Cancer Subjects Receiving Primary Radiation Therapy: ATLAS https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02531516	Intervention
15	NCT02578797	Aragon Pharmaceuticals Inc. December 2015. ClinicalTrials.gov: A JNJ-56021927 (ARN-509; Apalutamide) QT/QTc Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578797	Intervention
16	NCT02592317	Aragon Pharmaceuticals Inc. February 2016. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of JNJ-56021927 on the Pharmacokinetics of Multiple Cytochrome P450 and Transporter Substrates in Participants With Castration-Resistant Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592317	Intervention
17	NCT02703623	M.D. Anderson Cancer Center and National Cancer Institute May 18 2016. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate, Prednisone, and Apalutamide With or Without Ipilimumab or Cabazitaxel and Carboplatin in Treating Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703623	Population
18	NCT02721979	University of Washington, Janssen Scientific Affairs LLC and National Cancer Institute November 2 2017. ClinicalTrials.gov: Apalutamide in Treating Patients With Prostate Cancer Who Are in Active Surveillance https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721979	Population
19	NCT02770391	Case Comprehensive Cancer Center October 17 2016. ClinicalTrials.gov: ARN-509 and Leuprolide in Intermediate and High-risk Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770391	Population
20	NCT02772588	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Janssen Pharmaceuticals, Weill Medical College of Cornell University and University of Michigan May 2016. ClinicalTrials.gov: AASUR in High Risk Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772588	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
21	NCT02789878	Instituto do Cancer do Estado de São Paulo and Janssen LP January 24 2019. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy Plus Abiraterone With or Without Apalutamide for High-Risk Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789878	Intervention
22	NCT02811809	The University of Texas Health Science Center Houston and Janssen Scientific Affairs LLC December 2020. ClinicalTrials.gov: Apalutamide Plus Intermittent Hormone Therapy Versus Intermittent Hormone Therapy Alone in Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811809	Intervention
23	NCT02835508	Janssen Pharmaceutical K.K. June 2016. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of JNJ-56021927 When Taken Orally as Tablet Formulation in Healthy Male Japanese Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02835508	Population
24	NCT02849990	University of Washington, Janssen Scientific Affairs LLC and National Cancer Institute March 9 2017. ClinicalTrials.gov: A Phase II Neoadjuvant Study of Apalutamide, Abiraterone Acetate, Prednisone, Degarelix and Indomethacin in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849990	Population
25	NCT02867020	Latin American Cooperative Oncology Group and Janssen Pharmaceuticals October 11 2017. ClinicalTrials.gov: Study of Abiraterone Acetate Plus ADT Versus APALUTAMIDE Versus Abiraterone and APALUTAMIDE in Patients With Advanced Prostate Cancer With Non-castrate Testosterone Levels https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867020	Population
26	NCT02903368	Dana-Farber Cancer Institute and Janssen Scientific Affairs LLC October 2016. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant And Adjuvant Abiraterone Acetate + Apalutamide Prostate Cancer Undergoing Prostatectomy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903368	Population
27	NCT02906605	Janssen Research and Development LLC October 2016. ClinicalTrials.gov: A Study of the Clinical Activity and Safety of JNJ-64041809, a Live Attenuated Listeria Monocytogenes Immunotherapy, in Combination With Apalutamide Versus Apalutamide in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906605	Population
28	NCT02913196	Weill Medical College of Cornell University and Janssen Scientific Affairs LLC December 2016. ClinicalTrials.gov: Phase I Trial of Apalutamide Plus Abiraterone Acetate, Docetaxel, and Prednisone in Patients With mCRPC https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913196	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	NCT02924766	Janssen Research and Development LLC October 3 2016. ClinicalTrials.gov: A Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus an Androgen Receptor-Targeted Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (BEDIVERE) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924766	Population
30	NCT02949284	Rutgers - The State University of New Jersey and National Cancer Institute June 20 2017. ClinicalTrials.gov: Androgen Receptor Antagonist ARN-509 With or Without Abiraterone Acetate, Gonadotropin-Releasing Hormone Analog, and Prednisone in Treating Patients With High-Risk Prostate Cancer Undergoing Surgery https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949284	Intervention
31	NCT03009981	Alliance Foundation Trials, Janssen Research and Development. March 6 2017. ClinicalTrials.gov: A Study of Androgen Annihilation in High-Risk Biochemically Relapsed Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009981	Population
32	NCT03080116	Universitaire Ziekenhuizen Leuven March 28 2019. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Degarelix With or Without Apalutamide (ARN-509) Followed by Radical Prostatectomy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080116	Intervention
33	NCT03088124	Institut Paoli-Calmettes and Janssen-Cilag Ltd. April 28 2017. ClinicalTrials.gov: Active Surveillance With or Without Apalutamide Treatment in Low Risk Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088124	Population
34	NCT03093272	Dana-Farber Cancer Institute and Janssen Pharmaceutica June 23 2017. ClinicalTrials.gov: A Study of Docetaxel + ARN-509 in Castration-Resistant Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093272	Population
35	NCT03098836	Daniel George MD, Janssen Scientific Affairs LLC and Duke University July 10 2017. ClinicalTrials.gov: Apalutamide and Abiraterone Acetate in African American and Caucasian Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098836	Population
36	NCT03124433	Singapore General Hospital June 20 2017. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Apalutamide (ARN509) and Radical Prostatectomy in Treatment of Intermediate to High Risk Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03124433	Population
37	NCT03141671	Dana-Farber Cancer Institute and Janssen Pharmaceutica November 24 2017. ClinicalTrials.gov: Randomized Phase II Study of Salvage XRT + ADT +/- Abiraterone and Apalutamide for Rising PSA After RP (FORMULA-509) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141671	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
38	NCT03170960	Exelixis September 5 2017. ClinicalTrials.gov: Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960	Intervention
39	NCT03173859	University of Athens July 1 2017. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Rotations Between Abiraterone Acetate and Apalutamide in mCRPC Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173859	Population
40	NCT03279250	M.D. Anderson Cancer Center, National Cancer Institute and Janssen Scientific Affairs LLC October 13 2017. ClinicalTrials.gov: Apalutamide and Gonadotropin-Releasing Hormone Analog With or Without Abiraterone Acetate in Treating Participants With Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03279250	Intervention
41	NCT03298087	VA Office of Research and Development July 1 2018. ClinicalTrials.gov: Systemic and Tumor-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298087	Population
42	NCT03311555	Tian Zhang MD and Duke University March 28 2018. ClinicalTrials.gov: A Salvage Trial of AR Inhibition With ADT and Apalutamide With Radiation Therapy Followed by Docetaxel in Men With PSA Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy (STARTAR) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311555	Intervention
43	NCT03360721	M.D. Anderson Cancer Center and Janssen Scientific Affairs LLC March 6 2018. ClinicalTrials.gov: Study of Apalutamide and Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Bone Metastatic Prostate Cancer Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360721	Population
44	NCT03365297	CCTU - Cancer Theme, Janssen-Cilag Ltd. and Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust June 5 2018. ClinicalTrials.gov: Therapeutics in Active Prostate Cancer Surveillance https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365297	Population
45	NCT03371719	NRG Oncology and National Cancer Institute April 27 2018. ClinicalTrials.gov: BIOMARKER TRIAL of APALUTAMIDE and RADIATION for RECURRENT PROSTATE CANCER https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371719	Intervention
46	NCT03412396	M.D. Anderson Cancer Center and National Cancer Institute March 22 2018. ClinicalTrials.gov: Apalutamide in Treating Patients With Prostate Cancer Before Radical Prostatectomy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412396	Population
47	NCT03436654	Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Dana-Farber Cancer Institute June 21 2018. ClinicalTrials.gov: Multi-arm Multi-modality Therapy for Very High Risk Localized and Low Volume Metastatic Prostatic Adenocarcinoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436654	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
48	NCT03488810	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC February 10 2020. ClinicalTrials.gov: Apalutamide With Radiotherapy and Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488810	Population
49	NCT03503344	University of California (San Francisco) and Janssen Pharmaceuticals December 17 2019. ClinicalTrials.gov: Apalutamide With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Participants With Castration-Resistant Prostate Cancer (PILLAR) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503344	Population
50	NCT03523338	Aragon Pharmaceuticals Inc. ClinicalTrials.gov: An Expanded Access Protocol for Apalutamide Treatment of Participants With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523338	Studientyp
51	NCT03523442	Janssen Research and Development LLC August 31 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of Androgen Receptor (AR) Antagonist Apalutamide in Chinese Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523442	Population
52	NCT03551782	Janssen Research and Development LLC June 28 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of Cetrelimab (JNJ-63723283), a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor, Administered in Combination With Apalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551782	Population
53	NCT03569280	Kangpu Biopharmaceuticals Ltd. November 26 2019. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Safety and Efficacy of KPG-121 Plus Enzalutamide, Abiraterone or Apalutamide in CRPC Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569280	Intervention
54	NCT03581500	M.D. Anderson Cancer Center and National Cancer Institute February 6 2019. ClinicalTrials.gov: Hyperpolarized Carbon C 13 Pyruvate Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Predicting Treatment Response in Patients With Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581500	Population
55	NCT03690141	Effector Therapeutics October 12 2018. ClinicalTrials.gov: An Open-label Study Examining the Effect of Tomivosertib (eFT508) in Patients With Advanced Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690141	Intervention
56	NCT03767244	Janssen Research and Development LLC June 11 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide in Participants With High-Risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Who Are Candidates for Radical Prostatectomy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767244	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
57	NCT03770455	Jodi Layton MD, EMD Serono and T. University January 25 2019. ClinicalTrials.gov: Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455	Population
58	NCT03777982	Dana-Farber Cancer Institute and Janssen Scientific Affairs LLC March 1 2020. ClinicalTrials.gov: Conventional ADT w/ or w/Out Abiraterone Acetate + Prednisone and Apalutamide Following a Detectable PSA After Radiation and ADT https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03777982	Intervention
59	NCT03802682	Janssen Research and Development LLC January 11 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide Administered Orally as Whole Tablets and as a Mixture in Applesauce in Healthy Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03802682	Population
60	NCT03821792	M.D. Anderson Cancer Center and National Cancer Institute July 22 2019. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate, Prednisone, and Apalutamide in Treating Patients With Hormone-Naive Metastatic Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03821792	Population
61	NCT03835533	Parker Institute for Cancer and Immunotherapy, Bristol-Myers Squibb, Celldex Therapeutics, Cancer Research Institute (New York City), Inovio Pharmaceuticals and Oncovir Inc. June 21 2019. ClinicalTrials.gov: Platform Study for Prostate Researching Translational Endpoints Correlated to Response to Inform Use of Novel Combinations https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03835533	Population
62	NCT03840200	Hoffmann-La Roche June 11 2019. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Ipatasertib Administered in Combination With Rucaparib in Participants With Advanced Breast, Ovarian Cancer, and Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840200	Population
63	NCT03899077	Cancer Research Antwerp and Janssen Pharmaceutica April 5 2019. ClinicalTrials.gov: Radiotherapy Combined With a LHRH (Ant)Agonist Versus Apalutamide in Patients With Biochemical Recurrence After RP https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899077	Population
64	NCT03902951	Jonsson Comprehensive Cancer Center and National Cancer Institute September 1 2020. ClinicalTrials.gov: Antiandrogen Therapy and SBRT in Treating Patients With Recurrent, Metastatic Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03902951	Population
65	NCT04034095	Janssen Pharmaceutical K.K. July 8 2019. ClinicalTrials.gov: A Registry Study to Observe Clinical Outcomes of Participants With High-risk Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer in Japan https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034095	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
66	NCT04104893	VA Office of Research and Development, Merck Sharp Dohme Corp. November 8 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of CHeckpoint Inhibitors in Men With prOgressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Characterized by a Mismatch Repair Deficiency or Biallelic CDK12 Inactivation https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893	Population
67	NCT04108208	Janssen Research and Development LLC December 17 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide in Chinese Participants With Non Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (NM-CRPC) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108208	Studienstatus
68	NCT04134260	NRG Oncology and National Cancer Institute March 19 2020. ClinicalTrials.gov: Testing the Addition of the Drugs, Apalutamide and Abiraterone Acetate With Prednisone, to the Usual Hormone Therapy and Radiation Therapy After Surgery for Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134260	Intervention
69	NCT04154774	Janssen. Research and Development LLC November 7 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide in Participants With Severe Hepatic Impairment Compared With Participants With Normal Hepatic Function https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04154774	Population
70	NCT04179864	Epizyme Inc. September 26 2019. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b/2 Open-Label Study in Chemotherapy Naive Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179864	Population
71	NCT04181203	UNICANCER and Janssen Pharmaceutica January 9 2020. ClinicalTrials.gov: Combined Apalutamide, Radiotherapy, and LHRH Agonist in Prostate Cancer Patients After Prostatectomy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04181203	Population
72	NCT04267887	OHSU Knight Cancer Institute, National Cancer Institute and Oregon Health Science University March 30 2020. ClinicalTrials.gov: Apalutamide, Abiraterone Acetate, and Prednisone for the Treatment of Metastatic High Risk Castration Sensitive Prostate Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267887	Population
73	NCT04295447	Westfälische Wilhelms-Universität Münster and Janssen Pharmaceutica N.V. (Belgium) April 1 2020. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Apalutamide in Subjects With High-risk Localized or Locally Advanced Prostate Cancer After Radical Prostatectomy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04295447	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register*</i>			
74	2011-004103-20	Innocrin Pharmaceuticals Inc. 2011-10-13. EU-CTR: A Phase 1/2 Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Seviteronel in Subjects with Castration-Resistant Prostate Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004103-20	Intervention
75	2014-001718-25	Janssen-Cilag International N. V. 2015-04-02 EU-CTR: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Double-blind Study of JNJ-56021927 in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Subjects with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001718-25	Population
76	2015-000735-32	Janssen-Cilag International N. V., 2015-09-21 EU-CTR: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000735-32	Population
77	2015-001111-12	SCS Boehringer Ingelheim Comm.V. 2015-06-12. EU-CTR: An open label, Phase Ia/Ib dose finding study with BI 894999 orally administered once a day in patients with advanced malignancies, with repeated administration in patients with clinical benefit https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001111-12/DE	Population
78	2015-003007-38	Janssen-Cilag International N. V. 2016-01-11 EU-CTR: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of JNJ56021927 in Subjects with High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Receiving Treatment with Primary Radiation Therapy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003007-38	Population
79	2015-003644-40	Merck Sharp & Dohme Corp.Inc. (a subsidiary of Merck & Co.). 2016-06-06. EU-CTR: Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated with Chemotherapy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003644-40/DE	Population
80	2016-001266-29	Institut Paoli Calmettes. 2017-02-09. EU-CTR: Active surveillance with or without a 6 months Apalutamide treatment in low risk prostate cancer: a phase II randomized multicenter trial https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001266-29	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
81	2016-002057-38	Janssen-Cilag International N.V. 2016-09-26. EU-CTR: A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002057-38	Population
82	2016-002854-19	UZ Leuven. 2017-08-03. EU-CTR: Neoadjuvant degarelix +/- apalutamide (ARN-509) followed by radical prostatectomy for intermediate and high-risk prostate cancer: a randomized, placebo-controlled trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002854-19	Intervention
83	2016-003162-13	Clovis Oncology Inc. 2017-02-10. EU-CTR: TRITON2: A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Rucaparib in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with Homologous Recombination Deficiency https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003162-13	Population
84	2016-003163-20	Clovis Oncology Inc. 2017-04-28. EU-CTR: TRITON3: A Multicenter, Randomized, Open-label Phase 3 Study of Rucaparib versus Physician's Choice of Therapy for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with Homologous Recombination Deficiency https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003163-20	Population
85	2017-000155-21	Unicancer. 2019-06-04. EU-CTR: An open label, randomized, phase III study, evaluating the efficacy of a Combination of Apalutamide with Radiotherapy and LHRH Agonist in high-risk postprostatectomy biochemically relapsed prostate cancer patients. - CARLHA- 2 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000155-21	Intervention
86	2017-001700-29	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust & The University of Cambridge. EU-CTR: Targeted drug intervention to inhibit cancer progression in men on active surveillance for prostate cancer. Therapeutics in Active Prostate cancer Surveillance (TAPS01) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001700-29	Population
87	2017-002534-23	Orion Corporation Orion Pharma. 2018-02-08. EU-CTR: SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-208 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002534-23/FI	Population
88	2017-003552-23	Janssen-Cilag International NV. 2018-05-10. EU-CTR: A Phase 1b-2 Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003552-23	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
89	2017-004927-56	Sierra Oncology Inc. 2018-08-10. EU-CTR: A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter Dose-ranging Trial to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of SRA737 in Combination With Niraparib in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004927-56	Population
90	2018-000899-15	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2019-12-03. EU-CTR: Radiotherapy and 6-month androgen deprivation therapy with or without apalutamide in Intermediate and Limited High Risk Localized Prostate Cancer: a phase III study https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000899-15	Population
91	2018-001746-34	Janssen-Cilag International N. V. EU-CTR: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study of Apalutamide in Subjects with High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Who are Candidates for Radical Prostatectomy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001746-34	Population
92	2018-002249-13	Orion Corporation Orion Pharma. 2019-02-04. EU-CTR: SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-209 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER OR ESTROGEN RECEPTOR-POSITIVE, HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2-NEGATIVE ADVANCED BREAST CANCER https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002249-13	Population
93	2018-004116-22	Merck Sharp & Dohme Corp. Inc. (a subsidiary of Merck & Co.) 2019-04-29. EU-CTR: A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Docetaxel Plus Prednisone versus Placebo Plus Docetaxel Plus Prednisone in Participants with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) who have Progressed on a Next Generation Hormonal Agent (NHA) (KEYNOTE-921) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004116-22	Population
94	2018-004365-13	GZA vzw. 2019-02-04. EU-CTR: A phase II randomized, open-label study comparing salvage radiotherapy in combination with 6 months of androgen-deprivation therapy (ADT) with LHRH agonist or antagonist versus anti-adrogen therapy (AAT) with apalutamide in patients with biochemical progression after radical prostatectomy (SAVE) - SAVE https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004365-13	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
95	2019-002104-40	Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). 2019-11-12. EU-CTR: A phase II, open-label, biomarker-guided study of Carboplatin efficacy in pretreated metastatic castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC)-BioChiP https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002104-40/ES	Population
<i>WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*</i>			
96	DRKS00007764	DRKS00007764 2015. WHO ICTRP: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Double-blind Study of JNJ-56021927 in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Subjects With Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) http://www.drks.de/DRKS00007764	Population
97	DRKS00009470	DRKS00009470 2015. WHO ICTRP: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of JNJ-56021927 Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects With Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC) http://www.drks.de/DRKS00009470	Population
98	DRKS00010318	DRKS00010318 2016. WHO ICTRP: ATLAS: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of JNJ-56021927 in Subjects With High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Receiving Treatment With Primary Radiation Therapy http://www.drks.de/DRKS00010318	Intervention
99	2014-001718-25-BE	Janssen-Cilag International, N. V. 2015. WHO ICTRP: An Efficacy and Safety Study of JNJ56021927 in Participants With Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001718-25	Population
100	2014-001718-25-GB	Janssen-Cilag International, N. V. 2014. WHO ICTRP: An Efficacy and Safety Study of JNJ56021927 in Participants With Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001718-25	Population
101	2015-000735-32	Janssen-Cilag International, N. V. 2015. WHO ICTRP: A Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Participants with mHSPC https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000735-32	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
102	2015-003007-38-GB	Janssen-Cilag International, N. V. 2015. WHO ICTRP: An Efficacy and Safety Study of JNJ56021927 (ARN509) in High-risk Prostate Cancer Subjects Receiving Primary Radiation Therapy: ATLAS https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003007-38	Intervention
103	2015-003007-38-SE	Janssen-Cilag International, N. V. 2015. WHO ICTRP: An Efficacy and Safety Study of JNJ56021927 (ARN509) in High-risk Prostate Cancer Subjects Receiving Primary Radiation Therapy: ATLAS https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003007-38	Intervention
104	2016-001266-29-FR	Institut Paoli Calmettes 2017. WHO ICTRP: A phase II study in low risk prostate cancer patients to compare active surveillance with versus without an antiandrogenic treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001266-29	Population
105	2017-000155-21-FR	Unicancer. 2019. WHO ICTRP: An open label, randomized, phase III study, evaluating the efficacy of a Combination of Apalutamide with Radiotherapy and LHRH Agonist in high-risk postprostatectomy biochemically relapsed prostate cancer patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000155-21	Intervention
106	2018-001746-34-GB	Janssen-Cilag International, N. V. 2018. WHO ICTRP: A study of androgen deprivation therapy (ADT) plus apalutamide (with or without abiraterone acetate with prednisone/prednisolone [AAP]) in patients with prostate cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001746-34	Population
107	2018-004365-13-BE	G. Z. A. vzw. 2019. WHO ICTRP: A trial comparing chemical castration (reducing production of male hormone) versus direct cancer targeting through the male hormone receptor in combination with local radiotherapy for prostate cancer patients who progress after surgery https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004365-13	Population
108	JapicCTI-163117	Janssen Pharmaceutical K. K.. 2016. WHO ICTRP: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Double-blind Study of JNJ-56021927 in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Subjects with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163117	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
109	JapicCTI-163118	Janssen Pharmaceutical K. K. 2016. WHO ICTRP: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of JNJ-56021927 Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163118	Population
110	JapicCTI-194783	Janssen Pharmaceutical K. K. 2019. WHO ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study of Apalutamide in Subjects with High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Who are Candidates for Radical Prostatectomy. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194783	Population
111	JPRN-UMIN000036808	Janssen Pharmaceutical K. K. 2019. WHO ICTRP: Special drug use-results survey on ERLEADA 60 mg Tablets (Long-term use in patients with non-distant metastatic castration-resistant prostate cancer) - ELD1L. https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000041939	Endpunkte
112	NCT01171898	Aragon Pharmaceuticals Inc. 2010. WHO ICTRP: An Open-Label, Phase 1/2, Safety, Pharmacokinetic and Proof-of-Concept Study of ARN-509 in Patients With Progressive Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01171898	Intervention
113	NCT01790126	Aragon Pharmaceuticals Inc. 2013. WHO ICTRP: The Role of Highly Selective Androgen Receptor (AR) Targeted Therapy in Men With Biochemically Relapsed Hormone Sensitive Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01790126	Population
114	NCT01792687	Aragon Pharmaceuticals Inc. 2013. WHO ICTRP: Phase Ib, Open-label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-tumor Activity of Ascending Doses of ARN-509 in Combination With Abiraterone Acetate in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01792687	Population
115	NCT01822041	Aragon Pharmaceuticals Inc. 2013. WHO ICTRP: 14C-ARN-509 Microdose Absolute Bioavailability and Microtracer Absorption, Metabolism, and Excretion Study in Healthy Volunteers. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01822041	Population
116	NCT02031666	Aragon Pharmaceuticals Inc. 2014. WHO ICTRP: A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Relative Bioavailability of 7 Test Tablet Formulations of JNJ-56021927 With Respect to the Capsule Formulation of JNJ-56021927 Under Fasted Conditions in Healthy Male Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02031666	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
117	NCT02106507	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2014. WHO ICTRP: Phase 1b Study of ARN 509 Plus Everolimus in Men With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Treatment With Abiraterone Acetate. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02106507	Population
118	NCT02123758	Aragon Pharmaceuticals Inc. 2014. WHO ICTRP: A Drug-Drug Interaction, Safety and Efficacy Study With JNJ-56021927 (ARN-509) and Abiraterone Acetate in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02123758	Population
119	NCT02160756	Aragon Pharmaceuticals Inc. 2014. WHO ICTRP: A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Relative Bioavailability of 3 Tablet Formulations of JNJ-56021927 With Respect to the Capsule Formulation of JNJ-56021927 Under Fasted Conditions in Healthy Male Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02160756	Population
120	NCT02162836	Janssen Pharmaceutical K. K. 2014. WHO ICTRP: A Phase 1 Study of Androgen Receptor (AR) Antagonist JNJ-56021927 in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02162836	Population
121	NCT02230033	Aragon Pharmaceuticals Inc. 2014. WHO ICTRP: An Open-Label, Randomized, Parallel-Group Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effect of Multiple Doses of Itraconazole or Gemfibrozil on the Pharmacokinetics of a Single Dose of JNJ-56021927 in Healthy Male Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02230033	Population
122	NCT02489318	Aragon Pharmaceuticals Inc. 2015. WHO ICTRP: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02489318	Population
123	NCT02524717	Aragon Pharmaceuticals Inc. 2015. WHO ICTRP: A Single-Dose, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of JNJ-56021927 in Subjects With Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared With Subjects With Normal Hepatic Function. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02524717	Population
124	NCT02531516	Aragon Pharmaceuticals Inc. 2015. WHO ICTRP: ATLAS: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of JNJ-56021927 in Subjects With High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Receiving Treatment With Primary Radiation Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02531516	Intervention
125	NCT02578797	Aragon Pharmaceuticals Inc. 2015. WHO ICTRP: An Open-Label Phase 1b QT/QTc Study of JNJ-56021927 (ARN-509) in Subjects With Castration-Resistant Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02578797	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
126	NCT02592317	Aragon Pharmaceuticals Inc. 2015. WHO ICTRP: Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of JNJ-56021927 on the Pharmacokinetics of Multiple Cytochrome P450 and Transporter Substrates in Subjects With Castration-Resistant Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02592317	Intervention
127	NCT02703623	M. D. Anderson Cancer Center. 2016. WHO ICTRP: A Dynamic Allocation Modular Sequential Trial of Approved and Promising Therapies in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02703623	Population
128	NCT02721979	University of Washington. 2016. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Apalutamide in Active Surveillance Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02721979	Population
129	NCT02770391	Case Comprehensive Cancer Center. 2016. WHO ICTRP: The Association Between HSD3B1 Genotype and Steroid Metabolism in Normal and Prostate Cancer Tissue of Men With Intermediate and High-risk Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy After Treatment With ARN-509 and Leuprolide. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02770391	Population
130	NCT02772588	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2016. WHO ICTRP: ARN-509+Abiraterone Acetate+Leuprolide With Stereotactic, Ultra-Hypofractionated Radiation (AASUR) in Very High Risk Prostate Cancer: A Single Arm, Phase II Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02772588	Population
131	NCT02789878	Instituto do Cancer do Estado de São Paulo. 2016. WHO ICTRP: Phase II Study of Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy Plus Abiraterone With or Without Apalutamide for Patients With High-Risk Localized Prostate Cancer Prior to Radical Prostatectomy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02789878	Intervention
132	NCT02811809	The University of Texas Health Science Center (Houston). 2016. WHO ICTRP: Apalutamide Plus Intermittent Hormone Therapy (IHT) Versus IHT Alone in Prostate Cancer Patients With Biochemical Recurrence. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02811809	Intervention
133	NCT02835508	Janssen Pharmaceutical K. K. 2016. WHO ICTRP: A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Pharmacokinetic Profile of JNJ-56021927 When Administered as the Tablet Formulation in Healthy Male Japanese Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02835508	Population
134	NCT02849990	University of Washington. 2016. WHO ICTRP: A Phase II Neoadjuvant Study of Apalutamide, Abiraterone Acetate, Prednisone, Degarelix and Indomethacin in Men With Localized Prostate Cancer Pre-Prostatectomy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02849990	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
135	NCT02867020	Latin American Cooperative Oncology Group. 2016. WHO ICTRP: Phase II Randomized Study of Abiraterone Acetate Plus ADT Versus APALUTAMIDE Versus Abiraterone and APALUTAMIDE in Patients With Advanced Prostate Cancer With Non-castrate Testosterone Levels. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02867020	Population
136	NCT02903368	Dana-Farber Cancer Institute. 2016. WHO ICTRP: Phase II Randomized Study Of Neoadjuvant And Adjuvant Abiraterone Acetate + Apalutamide For Intermediate-High Risk Prostate Cancer Undergoing Prostatectomy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02903368	Population
137	NCT02906605	Janssen Research and Development L. L. C. 2016. WHO ICTRP: An Open-label, Randomized, Phase 2 Study of the Clinical Activity and Safety of JNJ-64041809, a Live Attenuated Listeria Monocytogenes Immunotherapy, in Combination With Apalutamide Versus Apalutamide in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02906605	Population
138	NCT02913196	Weill Medical College of Cornell University. 2016. WHO ICTRP: A Phase I Trial of Apalutamide Plus Abiraterone Acetate, Docetaxel, and Prednisone in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02913196	Population
139	NCT02924766	Janssen Research and Development LLC. 2016. WHO ICTRP: A Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus Androgen Receptor-Targeted Therapy (Apalutamide or Abiraterone Acetate Plus Prednisone) in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02924766	Population
140	NCT02949284	Rutgers - The State University of New Jersey. 2016. WHO ICTRP: Randomized Three-Arm Trial to Evaluate the Effect of Neoadjuvant Apalutamide Alone or in Combination With Abiraterone Acetate and GnRH Agonist on Enhancing Surgical Outcome of Nerve-Sparing Radical Prostatectomy in Men With High-Risk Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02949284	Intervention
141	NCT03009981	Alliance Foundation Trials L. L. C. 2017. WHO ICTRP: A Phase 3 Study of Androgen Annihilation in High-Risk Biochemically Relapsed Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03009981	Population
142	NCT03080116	Universitaire Ziekenhuizen (Leuven). 2017. WHO ICTRP: Neoadjuvant Degarelix +/- Apalutamide (ARN-509) Followed by Radical Prostatectomy for Intermediate and High-risk Prostate Cancer: a Randomized, Placebo-controlled Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03080116	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
143	NCT03088124	Institut Paoli-Calmettes. 2017. WHO ICTRP: Active Surveillance With or Without a 6 Months Apalutamide Treatment in Low Risk Prostate Cancer: A Phase II Randomized Multicenter Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03088124	Population
144	NCT03093272	Dana-Farber Cancer Institute. 2017. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Docetaxel Plus Apalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Post Abiraterone Acetate. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03093272	Population
145	NCT03098836	Daniel George M. D.. 2017. WHO ICTRP: Prospective Study of Apalutamide and Abiraterone Acetate in ChemoTherapy-Naïve mEn With mCRPC Stratified by Race. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03098836	Population
146	NCT03124433	Singapore General Hospital. 2017. WHO ICTRP: Neoadjuvant Apalutamide (ARN509) and Radical Prostatectomy in the Treatment of Intermediate to High Risk Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03124433	Population
147	NCT03141671	Dana-Farber Cancer Institute. 2017. WHO ICTRP: Randomized Phase II Study of Salvage XRT + ADT +/- Abiraterone Acetate and Apalutamide (ARN-509) for Rising PSA After Radical Prostatectomy With Adverse Features.(FORMULA-509 Trial). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03141671	Population
148	NCT03173859	University of Athens. 2017. WHO ICTRP: A Randomized Phase II Study to Investigate the Efficacy of Rotations Between Abiraterone Acetate and Apalutamide Versus Sequential Administration in Chemo-naïve Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03173859	Population
149	NCT03279250	M. D. Anderson Cancer Center. 2017. WHO ICTRP: A Pre-Operative Study to Assess the Effects of Apalutamide Plus LHRH Agonist or Apalutamide Plus Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist for Six Months for Prostate Cancer Patients at High Risk for Recurrence. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03279250	Intervention
150	NCT03298087	V. A. Office. of Research and Development. 2017. WHO ICTRP: Systemic and Tumor-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03298087	Population
151	NCT03311555	Tian Zhang. 2017. WHO ICTRP: A Salvage Trial of AR Inhibition With ADT and Apalutamide With Radiation Therapy Followed by Docetaxel in Men With PSA Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy (STARTAR). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03311555	Intervention
152	NCT03360721	M. D. Anderson Cancer Center. 2017. WHO ICTRP: A Phase 2, Study of Apalutamide and Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Bone Metastatic Prostate Cancer Patients Evaluating a Predetermined Biomarker Signature. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03360721	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
153	NCT03365297	Cctu- Cancer Theme. 2017. WHO ICTRP: Targeted Drug Intervention to Inhibit Cancer Progression in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. Therapeutics in Active Prostate Cancer Surveillance (TAPS01). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03365297	Population
154	NCT03371719	N. R. G. Oncology. 2017. WHO ICTRP: A Phase II, Double-Blinded, Placebo Controlled Randomized Trial of Salvage Radiotherapy With or Without Enhanced Anti-androgen Therapy With Apalutamide in Recurrent Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03371719	Intervention
155	NCT03412396	M. D. Anderson Cancer Center. 2018. WHO ICTRP: A Single Arm Study of 6-Months Neoadjuvant Apalutamide Prior to Radical Prostatectomy in Intermediate Risk Patients to Reduce the Frequency of Pathologic Features That Drive Post-Operative Radiation Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03412396	Population
156	NCT03436654	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2018. WHO ICTRP: Multi-arm Multi-modality Therapy for Very High Risk Localized and Low Volume Metastatic Prostatic Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03436654	Population
157	NCT03488810	European Organisation for Research Treatment of Cancer – EORTC. 2018. WHO ICTRP: Radiotherapy and 6-month Androgen Deprivation Therapy With or Without Apalutamide in Intermediate and Limited High Risk Localized Prostate Cancer: a Phase III Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03488810	Population
158	NCT03503344	University of California (San Francisco). 2018. WHO ICTRP: A Randomized, Phase II Study of Apalutamide +/- Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients With Oligometastatic Disease on PSMA-PET Imaging. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03503344	Population
159	NCT03523338	Aragon Pharmaceuticals Inc. 2018. WHO ICTRP: An Open-Label Expanded Access Protocol for Apalutamide Treatment of Subjects With Non Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523338	Studientyp
160	NCT03523442	Janssen Research and Development LLC. 2018. WHO ICTRP: A Phase 1 Study of Androgen Receptor (AR) Antagonist Apalutamide in Chinese Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523442	Population
161	NCT03551782	Janssen Research and Development LLC. 2018. WHO ICTRP: An Open-label, Multicenter, Phase 1b Study of JNJ-63723283, a PD-1 Inhibitor, Administered in Combination With Apalutamide in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03551782	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
162	NCT03569280	Kangpu Biopharmaceuticals Ltd. 2018. WHO ICTRP: A First-in-Human Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of KPG-121 When Administered With Enzalutamide, Abiraterone, or Apalutamide in Subjects With Non-Metastatic or Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03569280	Intervention
163	NCT03777982	Dana-Farber Cancer Institute. 2018. WHO ICTRP: A Randomized Phase III Study - Conventional Androgen Deprivation Therapy With or Without Abiraterone Acetate + Prednisone and Apalutamide Following a Detectable PSA After Radiation and Androgen Deprivation Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03777982	Intervention
164	NCT03802682	Janssen Research and Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: A Randomized, Open-label, Two-way, Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Apalutamide Administered Orally as Whole Tablets and as a Mixture in Applesauce in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03802682	Population
165	NCT03821792	M. D. Anderson Cancer Center. 2019. WHO ICTRP: A Phase 2 Course Determining Study for Men With Hormone-Naïve Metastatic Prostate Cancer (HNMPCa). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03821792	Population
166	NCT03899077	Cancer Research (Antwerp). 2019. WHO ICTRP: A Phase II Study Comparing Salvage Radiotherapy in Combination With 6 Months of Androgen-deprivation Therapy Versus Anti-androgen Therapy With Apalutamide in Patients With Biochemical Progression After Radical Prostatectomy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03899077	Population
167	NCT03902951	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2019. WHO ICTRP: A Single-Arm, Open-Label, Phase II Study of Systemic and Tumor Directed Therapy for Recurrent Oligometastatic M1 Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03902951	Population
168	NCT04034095	Janssen Pharmaceutical K. K. 2019. WHO ICTRP: The Registry to Observe Clinical Outcomes of Patients With High-risk Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer in Japan. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04034095	Population
169	NCT04108208	Janssen Research and Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase IV Study of Apalutamide in Chinese Subjects With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NM-CRPC). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04108208	Studienstatus

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
170	NCT04134260	N. R. G. Oncology. 2019. WHO ICTRP: Randomized Phase III Trial Incorporating Abiraterone Acetate With Prednisone and Apalutamide and Advanced Imaging Into Salvage Treatment for Patients With Node-Positive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04134260	Intervention
171	NCT04154774	Janssen Research and Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: A Single-Dose, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Apalutamide in Subjects With Severe Hepatic Impairment Compared With Subjects With Normal Hepatic Function. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04154774	Population
172	NCT04181203	Unicancer. 2019. WHO ICTRP: An Open Label, Randomized, Phase III Study, Evaluating the Efficacy of a Combination of Apalutamide With Radiotherapy and LHRH Agonist in High-risk Postprostatectomy Biochemically Relapsed Prostate Cancer Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04181203	Population
173	NCT04267887	Ohsu Knight Cancer Institute. 2020. WHO ICTRP: Advanced ChemoHormonal Therapy for Treatment Naïve Metastatic Prostate Cancer: Apalutamide and Abiraterone Acetate With Prednisone and Androgen Deprivation Therapy After Treatment With Docetaxel and Androgen Deprivation Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04267887	Population
174	RBR-6txnfv	Fundação Pio Xii - Hospital de Câncer de Barretos - Barretos, S. P. Brazil. 2016. WHO ICTRP: 56021927PCR3002 - A Phase 3 Randomized, Placebocontrolled, Double-blind Study of JNJ-56021927 Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Low-volume Metastatic Hormonesensitive Prostate Cancer (mHSPC). http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-6txnfv/	Population
175	RBR-76cwjd	S. P. B. Fundação Pio Xii - Hospital de Câncer de Barretos - Barretos. 2016. WHO ICTRP: 56021927PCR3003 - A Randomized, Double-blind, Placebocontrolled Phase 3 Study of JNJ- 56021927 in Subjects with High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Receiving Treatment with Primary Radiation Therapy. http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-76cwjd/	Population

*Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:

ClinicalTrials.gov: Actual Study Start Date

EU Clinical Trials Register: Start Date

WHO International Clinical Trials Registry Platform WHO: Year of registration

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-174 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-174 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-174 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPARTAN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Grundlegendes Ziel:</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid in Kombination mit einer Androgendeprivation (A-ADT) versus Placebo in Kombination mit einer Androgendeprivation (P-ADT), bei Männern mit Hochrisiko (definiert als PSA-Verdopplungszeit; PSADT ≤ 10 Monate), nicht metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (non-metastatic, castration resistant prostate cancer, HRM0CRPC).</p> <p>Primäres Ziel:</p> <p>Zur Demonstration der Überlegenheit des metastasenfreen Überlebens (MFS) bei Männern mit Hochrisiko HRM0CRPC behandelt mit Apalutamid gegenüber Placebo.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Der Vergleich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) bei Männern mit Hochrisiko HRM0CRPC behandelt mit Apalutamid gegenüber Placebo.</p> <p>Der Vergleich der Zeit bis zur symptomatischen Progression bei Männern mit Hochrisiko HRM0CRPC behandelt mit Apalutamid gegenüber Placebo.</p> <p>Der Vergleich der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie bei Männern mit Hochrisiko HRM0CRPC behandelt mit Apalutamid gegenüber Placebo.</p> <p>Der Vergleich des Progressionfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) bei Männern mit Hochrisiko HRM0CRPC behandelt mit Apalutamid gegenüber Placebo.</p> <p>Der Vergleich der Zeit bis zur Metastasierung (Time to Metastasis, TTM) bei Männern mit Hochrisiko HRM0CRPC behandelt mit Apalutamid gegenüber Placebo.</p> <p>Die Evaluation der Sicherheit und Tolerierbarkeit von Apalutamid.</p> <p>Weitere Ziele:</p> <p>Der Vergleich von patientenberichteten Endpunkten (Patient Reported Outcomes, PRO) von Gesundheitsbezogener Lebensqualität und prostatakarzinom-spezifischen Symptomen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bei Männern mit Hochrisiko HRM0CRPC behandelt mit Apalutamid gegenüber Placebo.</p> <p>Die Evaluation der Pharmakokinetik (PK) von Apalutamid.</p> <p>Die Evaluation des Effektes von Apalutamid auf ventrikuläre Repolarisation in einer Untergruppe von Patienten von selektierten klinischen Zentren.</p> <p>Die Evaluation von explorativen Biomarkern als prädikative Marker für das Ansprechen und die Bildung von Resistenzen bei der Behandlung mit Apalutamid.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	<p>Studiendesign:</p> <p>Multizentrische (332 Zentren), multinationale (26 Länder), doppelblinde, randomisierte (2:1), aktiv-kontrollierte Phase III-Studie, paralleles Design</p> <p>Studienphasen:</p> <p>Prescreening-Phase (optional)</p> <p>Die optionale Prescreening-Phase erstreckt sich über den gegebenenfalls erforderlichen Zeitraum für zusätzliche PSA-Bestimmungen, die notwendig sein können, um die Eignung von Patienten für den Studieneinschluss festzustellen. Die Prescreening-Phase setzt eine separate Einverständniserklärung der Patienten voraus.</p> <p>Screening-Phase bis zu 35 Tage vor Randomisierung</p> <p>Die Screening-Phase bis zu 35 Tage vor Randomisierung umfasst die Bestimmung der definierten Einschlusskriterien sowie der Durchführung von Baseline Erhebungen</p> <p>Doppel-blinde Behandlungsphase</p> <p>Beobachtung bis zur radiographischen Progression/ zum Tod, zur Rücknahme der Einverständniserklärung, der Entwicklung unzumutbarer Toxizität</p> <p>Langzeit-Nachbeobachtungsphase (alle 4 Monate)</p> <p>Nachbeobachtung aller Patienten nach Abbruch der Behandlungsphase bis zum Tod, zum Loss to Follow-Up oder bis zur Rücknahme der Zustimmung</p> <p>Studiendauer und Studienende:</p> <p>Bei einer geschätzten Studiendauer von 24 Monaten wird davon ausgegangen, dass Patienten voraussichtlich für mindestens</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9 Monate nach dem letzten eingeschlossenen Patienten für den primären Endpunkt metastasenfreies Überleben (MFS) und für voraussichtlich 41 Monate für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) beobachtet werden. Dies entspricht einer antizipierten Gesamtstudiendauer von ca. 65 Monaten.</p> <p>Wird die Studie nicht vorzeitig durch eine IDMC Empfehlung beendet, wird das Ende der Studie in allen teilnehmenden Ländern als der Zeitpunkt definiert, zu dem der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben erreicht wird.</p>
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>*=Die Änderungen durch Amendment 1 und 2 wurden vor Start jeglicher Studien-bezogener Aktivitäten vorgenommen.</p> <p>Amendment INT-2* (8. Mai 2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klarstellung, dass die Erhebung der PSA-Werte zur Bestätigung der Kastrationsresistenz in Einschlusskriterium 2 mindestens 1 Woche und nicht genau 1 Woche auseinanderliegen sollen. - Konkretisierung, dass das Fehlen von Fernmetastasen vor dem Eintritt in die Studie in Ausschlusskriterium 1 durch einen Blinded Independent Central Review (BICR) bestätigt werden muss. - Entfernung von Denosumab in Ausschlusskriterium 5 als Beispiel für ein Prüfpräparat für NM-CRPC aufgrund eines Widerspruchs mit Einschlusskriterium 4, das den Einsatz von Denosumab erlaubt. - In Ausschlusskriterium 6 wird klargestellt, dass sich der Ausschluss von früheren Chemotherapien spezifisch auf Prostatakrebs bezieht und nicht für andere Krebsarten gilt. <p>Amendment INT-3 (11. März 2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> - In Übereinstimmung mit einem FDA-Vorschlag wird die Statistische Analyse der sekundären Endpunkte modifiziert und berücksichtigt multiples Testen. - Die Interimsanalysen für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben werden modifiziert, wodurch nun zwei Interimsanalysen und eine finale Analyse geplant sind. - Ergänzung eines neuen Abschnitts 8.9, welcher die Versorgung mit Abirateronacetat als Folgetherapie für Patienten ermöglicht, welche die im Protokoll definierten Eignungskriterien erfüllen. - Für den sekundären Endpunkt FACT-P Total Score wird die klinisch relevante Veränderung von 16 Punkten auf 10 Punkte verändert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Erhebung der Fragebögen FACT-P und EQ-5D wird nach Zyklus 13 auf jeden zweiten Zyklus reduziert. - Ergänzung der Evaluation des Endpunkts zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2) in Übereinstimmung mit HTA-Behörden - Die Definition der PSA-Verdopplungszeit wird auf Basis von ärztlichen Rückmeldungen in Einschlusskriterium 1 verändert. - In Einschlusskriterium 11 wird eine Ausnahme für Patienten mit Morbus Gilbert-Meulengracht ergänzt. - Einschlusskriterium 4/Ausschlusskriterium 8: Klarstellung bezüglich des Einschlusskriteriums 4, sodass die Behandlung von Osteoporose mit knochenerhaltenden Substanzen vor Randomisierung erlaubt ist, sofern eine stabile Einstellung über mindestens 4 Wochen vorliegt. Modifizierung des Ausschlusskriteriums 8, sodass die gleichzeitige Behandlung von skelettbezogenen Ereignissen mit knochenerhaltenden Substanzen aufgrund von Knochenmetastasen ausgeschlossen ist. - In Ausschlusskriterium 1 wird klargestellt, dass auch in der Vergangenheit diagnostizierte Fernmetastasen zum Ausschluss führen. - In Einschlusskriterium 5 wird klargestellt, dass nach vorheriger Therapie mit einem Antiandrogen der ersten Generation eine 4-wöchige Auswaschperiode vor der Randomisierung und eine dokumentierte prostataspezifische Antigen (PSA) -Progression nach dem Absetzen der ADT erforderlich ist. - In Einschlusskriterien 6 wird klargestellt, dass das vorherige Absetzen der Östrogenbehandlung unabhängig von der verwendeten Dosis ist. - Klarstellung, dass der Einschluss von Patienten mit in Vergangenheit unkontrolliertem Bluthochdruck möglich ist, sofern diese hinreichend mit Antihypertensiva behandelt werden. - In Einschlusskriterium 3 wurde verändert, dass eine Begleittherapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRHa) (oder wenn keine chirurgische Kastration vorgenommen wurde) erforderlich ist und während der gesamten Behandlung kontinuierlich beibehalten werden muss. - Unerwünschten Ereignisse wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung erhoben und nicht ab dem Tag der ersten Dosis. - Das Timing von Tumor Assessments und von der Entnahme von Blut für TSH, Testosteron und der Erhebung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nüchtern-Blutfettwerte wurde dahingehend modifiziert, dass die Erhebung alle 16 Wochen nicht zum Zeitpunkt der Randomisierung, sondern ab Tag 1 des Zyklus 1 beginnt. Die Urinanalyse wurde als erforderliche Laboruntersuchung entfernt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Zeit vom Screening bis zur Randomisierung wurde von 28 Tagen auf 35 Tage erhöht, da die erforderliche 28-tägige Auswaschphase bei manchen Patienten nicht ausreichend war für die vollständige Durchführung von Screening-Assessments. Die Zeit von Randomisierung zu Zyklus 1 Tag 1 wurde ebenfalls um einen Tag von 3 Tage auf 4 Tage erhöht, um unvorhergesehene Verzögerungen aufgrund von Feiertagen, Wetter usw. auszugleichen. - Für die Evaluation von Sicherheit und Wirksamkeit als unnötig eingestufte Laboruntersuchungen wurden entfernt (Phosphor, Gesamtprotein, Chlorid, Harnsäure und Lactatdehydrogenase) - Ausschlusskriterium 8: Klarstellung, dass Granatäpfel ausgeschlossen sind und nicht nur Granatapfel-Saft. <p>Amendment INT-4 (16. Juni 2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das 6 Monats Zeitfenster für die PSADT-Berechnung vor der Randomisierung hat die unbeabsichtigte Konsequenz, dass Patienten ausgeschlossen werden, bei denen ein oder mehrere der erforderlichen PSA Werte außerhalb der 6 Monate liegen. Dieses Zeitfenster wurde aus dem Einschlusskriterium 1 und dem Abschnitt 5.1 des Protokolls entfernt. - Einschlusskriterium 2 definiert das kastrationsresistente Prostatakarzinom über drei aufeinanderfolgende Anstiege von PSA-Werten. Dies steht nicht im Einklang mit den Kriterien der Prostate Cancer Clinical Trials Arbeitsgruppe 2 (PCWG2) und hat die unbeabsichtigte Konsequenz, dass Patienten ausgeschlossen werden, bei denen ein oder mehrere PSA-Werte nicht in einer konsekutiven Sequenz angestiegen sind, obwohl insgesamt drei Anstiege verzeichnet sind. Daher wird das Einschlusskriterium 2 angepasst. Die Forderung nach zwei 50 %-igen PSA-Erhöhungen über dem Nadir wird ebenfalls als zu streng angesehen und entspricht nicht den PCWG2-Kriterien und wird entfernt. - Die Auswaschphase nach Androgenentzugstherapie kann je nach Antiandrogen länger als 4 Wochen sein. - Zur Sicherstellung, dass bei allen Studienzentren genügend PSA-Bestimmungen vorgenommen werden können, wird die Möglichkeit geschaffen, Patienten in eine optionale Prescreening-Phase einzuschließen. Die Prescreening-Phase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>setzt eine separate Einverständniserklärung der Patienten voraus.</p> <p>Amendment INT-5 (1. Juli 2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die vorherigen Amendments enthielten keine Informationen über einen Zeitrahmen für PSA-Werte, die für die Berechnung von PSADT verwendet werden sollten. Mit diesem Amendment wird der Erhebungszeitrahmen, während dem PSA-Bestimmungen für die Berechnung des PSADT herangezogen werden sollen, mit bis zu 24 Monaten vor Randomisierung spezifiziert <p>Amendment INT-6 (18. Mai 2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Wechsel von Softgel-Kapseln zu Tabletten wird vollzogen. Vitamin E ist nicht in der Tablettenformulierung enthalten. - Gegeben der Umstellung der Tablettenformulierung wird der statistische Analyseplan um zusätzliche Analysen für Subgruppen stratifiziert nach Formulierung für Sicherheitsendpunkte und für den primären Endpunkt ergänzt. <p>Amendment 7 (1. Juni 2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Frequenz der Klinikbesuche wurde reduziert, um die Belastung der Patienten zu verringern, da die verbesserte Haltbarkeit der Tabletten dies ermöglicht. <p>Amendment 8 (13. März 2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das multiple Testverfahren für die sekundären Endpunkte wurde im Sinne einer hierarchischen Vorgehensweise verändert. - Es wird die Möglichkeit geschaffen, dass Patienten in der Kontrollgruppe nach Feststellung eines positiven Studienergebnisses und nach Entblindung der Studie auf eine Therapie mit Apalutamid umgestellt werden können. <p>Amendment 9 (3. März 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein neuer Abschnitt wurde im Kapitel Statistische Methoden aufgenommen, um den überarbeiteten Plan für die Interimsanalysen zusammenzufassen. Dieser Plan erlaubt eine zusätzliche Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben und beschreibt für diese den Plan für das statistische Testen der Endpunkte <i>Gesamtüberleben</i> und <i>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</i>.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata ohne neuroendokrine Differenzierung oder kleinzelliger Eigenschaften mit einem hohen Metastasierungsrisiko, definiert als PSA-Verdopplungszeit; PSADT \leq 10 Monate. Für die Berechnung der PSADT werden mind. 3 PSA-Werte herangezogen, die während kontinuierlicher ADT-Gabe erhoben wurde. 2. Während kontinuierlicher ADT-Gabe nachgewiesenes CRPC, definiert als zu 3 Zeitpunkten ansteigende PSA-Werte mit mindestens einwöchigem Abstand und einem letzten PSA-Wert $>$ 2 ng/ml. 3. Operative oder medikamentöse Kastration mit einem Testosteronlevel $<$50 ng/dl. Sofern der Patient medizinisch kastriert ist, muss eine kontinuierliche Kastration durch GnRHa mindestens vier Wochen vor Randomisierung eingeleitet worden sein. Diese muss kontinuierlich während der Studie fortgeführt werden, um das Kastrationslevel des Testosterons sicherzustellen. 4. Patienten, die eine vorbeugende Behandlung mit knochenprotektiven Substanzen erhalten, welche gemäß entsprechender Dosierung und Dosierschemata für die Behandlung von Osteoporose indiziert sind (z. B. Denosumab [Prolia®], Zoledronsäure [Reclast®]), müssen sich seit mindestens 4 Wochen vor Randomisierung in einem stabilen Therapieregime befinden. 5. Patienten, die ein Antiandrogen der ersten Generation (z. B. Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid) erhalten haben, müssen vor Randomisierung eine mindestens vierwöchige Auswaschphase hinter sich haben und eine kontinuierliche PSA-Progression (PSA-Anstieg) nach der Auswaschphase aufweisen. 6. Mindestens vier Wochen müssen seit der Einnahme von 5-α-Reductase-Hemmern (z. B. Dutasteride, Finasteride), Östrogenen (ungeachtet der Dosierung) und jeglicher anderer Anti-Krebs-Therapien vor Randomisierung vergangen sein; dies umfasst auch eine in einem adjuvanten/neoadjuvanten Kontext verabreichte Chemotherapie (z. B. klinische Studie). 7. Vor Randomisierung müssen mindestens vier Wochen seit einem großen operativen Eingriff oder einer Strahlentherapie vergangen sein.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Alter \geq 18 Jahre.</p> <p>9. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Grad 0 oder 1</p> <p>10. Vor Randomisierung: Abklingen aller akuten toxischen Effekte vorangegangener Therapien oder operativen Eingriffe zu Grad 1 oder Baseline.</p> <p>11. Adäquate Organfunktion definiert durch folgende Kriterien:</p> <p>12. Serum der Aspartat-Aminotransferase (AST; früher Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [SGOT]) und Serum der Alanin-Aminotransferase (ALT; früher Serum Glutamat-Pyruvat-Transaminase [SGPT]) \leq 2,5-fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs (Upper Limit of Normal, ULN).</p> <p>13. Serum Gesamtbilirubin \leq 1,5 x ULN. Ein Serum Gesamtbilirubin $>$ 1,5 x ULN ist erlaubt, sofern vor Beendigung der Screening-Phase ein Morbus Gilbert-Meulengracht dokumentiert ist.</p> <p>14. Serumkreatinin \leq 2-fache ULN.</p> <p>15. Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count: ANC) \geq 1.500/μL.</p> <p>16. Blutplättchen 100.000/μL.</p> <p>17. Hämoglobin \geq 9,0 d/dL.</p> <p>18. Die Verabreichung von Wachstumsfaktoren oder Bluttransfusionen ist innerhalb von vier Wochen nicht erlaubt, es bedarf einer bestätigenden Berechtigung der Hämatologielabore.</p> <p>19. Unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung des Patienten, um zu dokumentieren, dass der Patient (oder sein gesetzlich anerkannter Vormund) vor der Randomisierung über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde.</p> <p>20. Bereitschaft und Fähigkeit der Wahrnehmung bzw. Einhaltung von vorgesehenen Arztbesuchen, Behandlungsplänen, labortechnischen und radiografischen Untersuchungen sowie Befolgung anderer studienbezogener Modalitäten, einschließlich der Fähigkeit, die Studienmedikation schlucken und die Vervollständigung von patientenberichteten Fragebögen (Patient Reported Outcomes: PRO) vornehmen zu können und für die Langzeit Nachbeobachtung (follow-up) verfügbar zu sein.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>1. Vorliegen von Fernmetastasen, bestätigt durch den Blinded Independent Central Review (BICR), einschließlich Hirnmetastasen und vertebraler oder meningealer Beteiligung oder diagnostizierter Fernmetastasen in der Vorgeschichte. Ausnahme: Erlaubt sind Beckenlymphknoten $<$2 cm entlang der kurzen Achse (N1) unterhalb der Gabelung der Arterie Iliaca.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 2. Symptomatische, lokoregionär Beschwerden, welche eine medizinische Intervention erfordern, wie eine moderate oder starke Harnwegsobstruktion oder Hydronephrose aufgrund des primären Tumors (z. B. Tumorobstruktion des Blasen-Trigonum). 3. Vorbehandlung mit einem Antiandrogen der zweiten Generation (z. B. Enzalutamid). 4. Vorbehandlung mit CYP17-Inhibitoren (z. B. Abirateronacetat, Orteronel, Galerteron, Ketoconazol, Aminglutethimide). 5. Vorbehandlung mit radiopharmazeutischen Substanzen (z. B. Strontium-89), Immuntherapie (z. B. Sipuleucel-T) oder jeglicher anderen experimentelleren Substanz für das HRM0CRPC. 6. Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für das Prostatakarzinom, außer diese wurde in einem adjuvanten/neoadjuvanten Kontext verabreicht. 7. Vorgeschichte von Anfällen oder Veranlagung/ Zustand, welche möglicherweise die Anfälligkeit von Ischämische Herzerkrankungen erhöhen (z. B. vorangegangener Schlaganfall innerhalb eines Jahres vor Randomisierung, zerebrale arteriovenöse Malformation (zAVM) des Gehirns, Schwannom, Meningeom, oder andere gutartige Erkrankungen des ZNS oder meningeale Erkrankung, welche möglicherweise eine Operation oder Strahlentherapie erfordern. 8. Begleitmedikation, für welche eines der folgenden Kriterien zutrifft (jegliche Begleitmedikation muss mindestens vier Wochen vor Randomisierung ein- oder umgestellt worden sein): 9. Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie die Schwelle für Ischämische Herzerkrankung herabsetzen (für die Vollständige Liste siehe Appendix 5). 10. Kräuter (z. B. Sägepalme) und nicht-kräuterartige Produkte (z. B. Granatapfel), welche möglicherweise das PSA-Level senken. 11. Systemische (Oral/IV/IM) Kortikosteroide. Sofern klinisch erforderlich, ist ein kurzzeitiger Gebrauch (≤ 4 Wochen) von Kortikosteroiden während der Studie erlaubt, jedoch sollten sie schnellstmöglich ausgeschlichen werden. 12. Jegliche andere experimentelle Behandlung in einer anderen klinischen Studie. 13. Zugelassene Substanzen für die Vermeidung von skelettbezogenen Ereignissen bei Patienten mit soliden Tumoren (z. B. Denosumab [Xgeva®]).(Außer es liegt ein stabiles Therapieregime seit 4 Wochen vor. Siehe Einschusskriterium 4) 14. Vorgeschichte oder Nachweis einer der folgenden Erkrankungen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15. Jeglicher, vorangegangener bösartiger Tumor innerhalb von fünf Jahren vor Randomisierung (abweichend von adäquat behandeltem Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächliche Blasenkarzinome oder jeglicher anderer, lokaler Krebs, welcher sich aktuell in kompletter Remission befindet).</p> <p>16. Jeglicher der folgenden Vorfälle innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung: Schwere/unstabile Angina, Myokardinfarkt, symptomatische Herzinsuffizienz, arterielle oder venöse thromboembolische Ereignisse (z. B. Lungenembolie, zerebrovaskuläre Ereignisse einschließlich transitorische ischämische Attacken) oder klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen.</p> <p>17. Unkontrollierter Bluthochdruck (systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg). Patienten mit einer Vorgeschichte eines unkontrollierten Bluthochdruckes wird eine Anti-Hypertensive Behandlung erlaubt, um den Bluthochdruck stabil einzustellen.</p> <p>18. Gastrointestinale Erkrankungen, welche die Absorption beeinflussen.</p> <p>19. Aktive Infektionen, wie der menschliche Immundefizienz-Virus (HIV).</p> <p>20. 20. Jeglicher andere Zustand, der gemäß der Meinung des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten zur Studienteilnahme beeinträchtigen könnte.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 332 Studienzentren in 26 Ländern: Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Israel, Japan, Korea Republik, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Polen, Rumänien, Russische Föderation, Slowakei, Spanien, Schweden, Taiwan, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apalutamid 240mg – Softgel-Kapseln (8 x 30mg/ Tag); - Mit Amendment 6: Apalutamid 240mg – Tabletten (4 x 60mg/ Tag) <p>Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo – Softgel-Kapseln (8 x 0mg/ Tag) - Mit Amendment 6: Placebo – Tabletten (4 x 0mg/ Tag) <p>GnRHα (bei medikamentöser Kastration)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Administration gemäß Zulassung und Fachinformation <p>Die Behandlungsphase (Zyklus 1, Tag 1) begann für eingeschlossene Studienpatienten innerhalb von 4 Tagen nach</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisierung. Ein Behandlungszyklus bestand aus 28 Kalendertagen. Die Gesamtdauer der Behandlungsphase ist variabel und wird beendet durch das Auftreten einer radiographischen Progression (Bewertung durch BICR), Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder der Entwicklung unzumutbarer Toxizität. Patienten, welche die Behandlungsphase abbrechen, treten in die Langzeit-Beobachtungsphase ein (Long-Term Follow-Up Phase) und bleiben in der Nachbeobachtung bis zum Tod, zum Loss to Follow-Up oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung, je nachdem, was zuerst eintritt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Metastasenfreies Überleben (Metastasis-Free Survival, MFS)</u> MFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Evidenz einer BICR-bestätigten radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfermetastase, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag. <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)</u> OS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag. - <u>Zeit bis zur symptomatischen Progression</u> Zeit bis zur symptomatischen Progression ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Dokumentation eines Fallberichtes der folgenden Ereignisse + 1 Tag: <ul style="list-style-type: none"> - Entwicklung eines skelettbezogenen Ereignisses (Skeletal-related Event, SRE): pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks, chirurgische Behandlung oder Strahlentherapie bei Knochen. - Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie. - Entwicklung von klinisch signifikanten Symptomen aufgrund der loko-regionären Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Behandlung oder Strahlentherapie. - <u>Zeit bis zu Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</u> Zeit bis zu Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Dokumentation im CRF einer neuen zytotoxischen Chemotherapie + 1 Tag. - <u>Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>PFS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer BICR-bestätigten radiographischen Progression, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag. Dabei wird Progression anhand der RECIST v1.1 Kriterien determiniert.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Zeit bis zur Metastasierung (Time to Metastasis, TTM)</u> TTM ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz einer BICR-bestätigten radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfermetastase + 1 Tag. <p>Weitere Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PRO):</u> <ul style="list-style-type: none"> - EQ-5D-3L (EuroQol mit fünf Dimensionen) - Funktionsfähigkeitsfragebogen [FACT-P (Functional Assessment Cancer Therapy-Prostate)] - <u>Sicherheit</u> Art, Inzidenz, Schwere, Zeitpunkt, Ernsthaftigkeit, und Bezogenheit unerwünschter Ereignisse und laborbezogene Unannehmlichkeiten. - <u>PSA-Ansprechrare</u> PSA-Ansprechrare ist definiert als Anteil an Probanden, die einen mindestens 50 %-igen Rückgang des PSA-Werts zum Baseline Wert gemäß den Kriterien der Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) vorweisen - <u>Zeit bis zur PSA-Progression</u> Zeit bis zur PSA-Progression ist definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und dem Eintritt der Kriterien gemäß PCWG2 für eine PSA-Progression - <u>Pharmakokinetik von unterschiedlichen Subpopulationen</u> PK ist definiert durch Blutuntersuchungen der Plasmakonzentration von Apalutamid und dessen Metabolit. - <u>Evaluation explorativer Biomarker</u> Evaluation explorativer Biomarker hinsichtlich der Vorhersage von Resistenz bei der Behandlung mit Apalutamid sowie zur Beurteilung von ventrikulärer Repolarisierung, an einer Untergruppe von Patienten von ausgewählten klinischen Zentren - <u>Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2)</u> PFS 2 ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Dokumentation einer Progression (PSA, radiographisch, symptomatisch, oder jegliche Kombination) beurteilt durch den Prüfarzt, oder Tod aus jeglichem Grund. <p>Nutzung medizinischer Ressourcen (Medical Resource Utilization, MRU)</p>

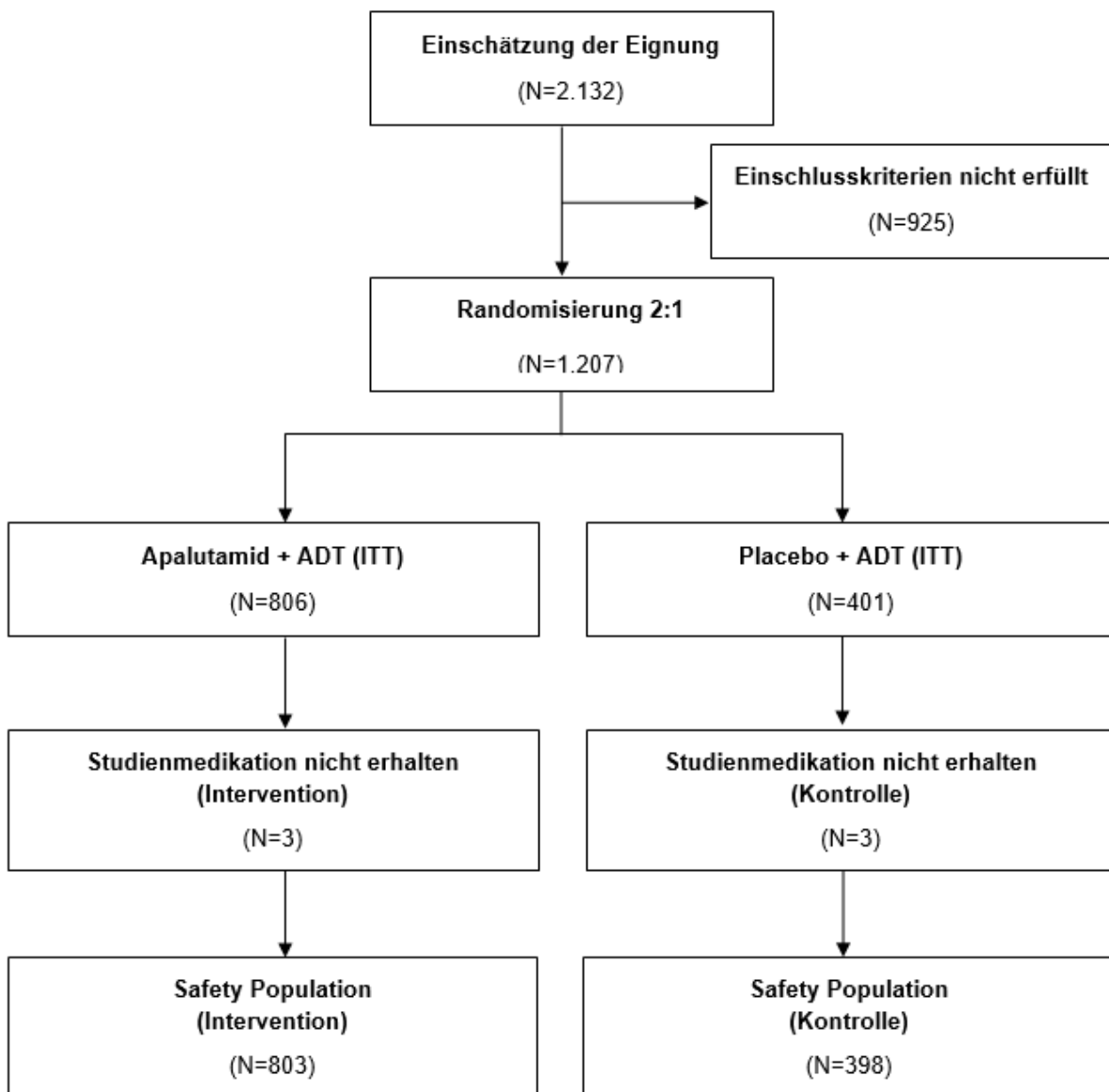
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	n/a
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde Event-gesteuert durchgeführt und sollte stattfinden, wenn annähernd 372 MFS-Events aufgetreten sind. Das Studiendesign unterliegt einer 90 %-igen Power, um im Risiko der Metastasenbildung eine 30 %-ige Reduktion (HR=0,70) bei einem zweiseitigen α von 0,05 für diejenigen Patienten zu erreichen, die Apalutamid erhalten. Basierend auf einem angenommenen medianem MFS von 25 Monaten im Placebo-Arm repräsentiert der Behandlungseffekt mit Apalutamid einen Anstieg des medianen MFS um annähernd 11 Monate (von 25 auf 36 Monate). Unter der Annahme eines Kumulationszeitraums von 24 Monaten (mit 75 % der Patienten im zweiten Jahr), waren annähernd 1.200 Patienten für die Studie notwendig.</p> <p>Die Planung des Studiendesigns unterlag ebenso einer 85 %-igen Power, um eine Reduktion des Sterberisikos von 25 %, für diejenigen Patienten zu erreichen, die Apalutamid erhalten (HR=0,75), basierend auf einem angenommenen medianen OS von 49 Monaten im Placebo-Arm. Der Behandlungseffekt mit Apalutamid repräsentiert einen Anstieg des medianen OS um annähernd 16 Monate (von 49 auf 65 Monate).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalysen</p> <p>Für den primären Endpunkt MFS wurde eine einzelne finale Analyse nach 372 eingetretenen MFS-Events geplant, bei gleichzeitiger Auswertung der sekundären Endpunkte TTM und PFS.</p> <p>Bis Amendment 8 bestand die Möglichkeit einer Interimsanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression und bis zu zwei Interimsanalysen für die Endpunkte OS und Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie. Die erste Interimsanalyse für die Endpunkte OS und Zeit bis zu einer zytotoxischen Chemotherapie soll zum Zeitpunkt der finalen Analyse von MFS, TTM und PFS durchgeführt werden. Andere sekundäre Endpunkte wurden mittels einer hierarchisch adaptiven gruppensequentiellen Vorgehensweise getestet. Eine genauere Beschreibung zu diesem Verfahren findet sich im Appendix 9. Mit Amendment 9 wurde die Möglichkeit einer zusätzlichen Interimsanalyse geschaffen (siehe Amendment 9 sowie Supplemental SAP).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vorzeitiger Studienabbruch</p> <p>Das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) betrachtete die Daten vom klinischen Cut-Off des 19.05.2017 sowie die präspezifizierte finale Analyse des Endpunkts MFS und empfahl eine Entblindung der Studie basierend auf den statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungseffekten gemessen am Endpunkt MFS. Der Endpunkt überstieg die präspezifizierte O’Brian-Fleming Schwelle hinsichtlich Wirksamkeit und wies eine positive Vorteils- und Risikoeinschätzung auf. Ergänzend empfahl das IDMC, Patienten des Placebo-Arms den Wechsel (cross-over) in den Apalutamid-Arm zu ermöglichen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Methode zur Generierung einer zufälligen Zuteilung erfolgt nach einem IVRS (Interactive Voice Randomization System).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Stratifizierung erfolgte anhand folgender Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - PSADT: > 6 Monate vs. ≤ 6 Monate - Gebrauch knochenerhaltender Substanzen: Ja vs. Nein - Loko-regionale Erkrankung: N0 vs. N1
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral in einer 2:1 Ratio auf den Interventions- und Placebo-Arm. Um die genaue und konsistente Bestimmung der PSADT sicherzustellen, stellte das IVRS PSADT-Berechnungen (unter Verwendung eines linearen Regressionsmodells des natürlichen Logarithmus von PSA und Zeit) zur Verfügung, basierend auf datierten PSA-Werten, die von den Studienzentren vor Randomisierung eingegeben wurden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nachdem die Patienten die Einverständniserklärung unterzeichnet und alle Screenings abgeschlossen haben und die Eignung festgestellt wurde, fand die Randomisierung für alle Studienzentren über ein zentrales IWRS statt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<ul style="list-style-type: none"> a) verblindet b) verblindet c) verblindet <p>Patienten und Prüfarzte/ Prüfpersonal sind in Bezug auf den Behandlungs- und Kontrollarm verblindet. Die Verblindung wurde anhand eines IVRS (Interactive Voice Randomization</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>System) vorgenommen und anhand der in Abschnitt 8b aufgeführten Kriterien stratifiziert.</p> <p>Lediglich ausgewählte Individuen, welche nicht mit dem Studienprotokoll in Verbindung standen, waren während der Studie zu Zwecken der Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen nicht verblindet. Randomisierungs-codes sowie alle Datensets wurden in einem gesicherten Areal aufbewahrt, welcher nur für den oben genannten Personenkreis zugänglich war. Die Freigabe der Studiendaten erfolgte erst mit Abschluss der Studie und nach dem Database-Lock.</p> <p>In Notfällen und aus Gründen der Patientensicherheit (z. B. schwere unerwünschte Ereignisse, medizinische Notfälle, potentiell lebensbedrohliche Arzneimittelwechselwirkungen), durfte eine Entblindung erfolgen. Diese sollte vorab immer mit dem Sponsor abgesprochen sein.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Prüfpräparat bzw. Co-Medikation und die entsprechenden Placebos sind in ihrer Erscheinung (Darreichungsart, Größe, Farbe, Form) übereinstimmend, um die Verblindung aufrecht zu erhalten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysierte Populationen</p> <p>Die ITT-Population beinhaltet alle der Studie zugeordneten, randomisierten Patienten, klassifiziert nach der geplanten Behandlung (Interventions- oder Kontrollarm), unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Diese wird zur Analyse aller Endpunkte und Patientencharakteristika herangezogen.</p> <p>Die Safety-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben. Diese wird primär für die Analyse der Sicherheit sowie Compliance und Administration herangezogen.</p> <p>Statistische Methoden</p> <p>Für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte werden die Daten der ITT-Population, im Zusammenhang mit den Stratifikationsfaktoren, sofern nicht anders spezifiziert, verwendet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurde eine Subgruppenanalyse für den primären Endpunkt MFS geplant und beschrieben im SAP.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Die Anzahl der Studienteilnehmer die in die Studienplanung aufgenommen wurden betrug 1200 Patienten, von welchen 1207 randomisiert wurden (806 Patienten in den Apalutamid-Arm und 401 Patienten in den Placebo-Arm). Von diesen erhielten 1201 Patienten eine Studienmedikation und wurden in die Sicherheitsanalyse einbezogen (803 Patienten in den Apalutamid-Arm und 398 in den Placebo-Arm).
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Apalutamid (n=803)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse 86 - Lost to follow-up 1 - Noncompliance 6 - Andere 9 - Progress 155 - Protokollverletzung 3 - Entzug der Zustimmung 54 <p>Placebo (n=398)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse 25 - Lost to follow-up 1 - Noncompliance 0 - Andere 2 - Progress 210 - Protokollverletzung 2 - Entzug der Zustimmung 39
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienaufnahme der Probanden: 19. September 2013</p> <p>Randomisierung der Probanden: 14. Oktober 2013 (erster Proband randomisiert) bis 15. Dezember 2016 (letzter Proband randomisiert)</p> <p>Primäre Analyse: 19.05.2017</p> <p>Zweite Interimsanalyse: 01.02.2019</p> <p>Dezember Datenschnitt: 01.12.2019</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPARTAN (ARN-509-003)

Studie: SPARTAN (ARN-509-003)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (11)	A
Statistischer Analyseplan (22)	B
Studienprotokoll (88)	C

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C: Die Studie SPARTAN ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie. Untersucht wird die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität von Apalutamid in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie bei Patienten mit HRM0CRPC.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, C: Für die Studie SPARTAN geeignete Patienten wurden mittels *eines Interactive Voice Response System (IVRS)* einer zentralen 2:1 Randomisierung entweder der Intervention Apalutamid und ADT oder der Kontrolle Placebo und ADT zugeordnet. Zudem erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch knochenerhaltender Substanzen (ja vs. nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Um eine akkurate und konsistente Bestimmung der PSADT zu erhalten, wurde ebenfalls auf ein IVRS, welches PSADT-Kalkulationen zur Verfügung stellt (lineares Regressionsmodell des natürlichen Logarithmus von PSA und Zeit), herangezogen, basierend auf den PSA-Werten, welche vor Randomisierung bei den Prüfarzten eingegangen sind.

Faktoren, die mit dem Einsatz knochenschonender Wirkstoffe und lokalregionaler Erkrankungen zusammenhängen, waren zum Zeitpunkt der Randomisierung vom Studienpersonal erfasst.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Da es sich bei der Studie SPARTAN um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet. Die Verblindung erfolgte mit Hilfe eines IVRS. Zur primären Analyse der Studie SPARTAN lag somit eine vollständige Verblindung aller Studienteilnehmer vor.

Nachdem in der primären Analyse der primäre Endpunkt MFS ereignisgesteuert (372 Ereignisse) erreicht wurde, erfolgte am 22. Juli 2017 – der Empfehlung des *Independent Data Monitoring Committee* folgend – eine Entblindung der Studie SPARTAN. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung noch im Kontrollarm behandelt wurden, wurde die Möglichkeit eines Crossovers zum Interventionsarm eingeräumt. Eine zweite ereignisgesteuerte Interimsanalyse für die Studie SPARTAN erfolgte nach einer formellen Anpassung sowohl des Studienprotokolls als auch des Statistischen Analyseplans, ebenfalls ereignisgesteuert (278 Todesfälle). Der in diesem Dossier dargestellte Dezember Datenschnitt wurde als Konsequenz der Auflage des G-BA durchgeführt, dass für eine erneute Nutzenbewertung ein Datenschnitt der Studie SPATRAN mit einem CCO zum 1. Dezember 2019 durchgeführt werden soll. Zum Zeitpunkt des Dezember Datenschnitts waren insgesamt 410 Todesfälle zu verzeichnen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Da es sich bei der Studie SPARTAN um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet. Die Verblindung erfolgte mit Hilfe eines IVRS. Die Verblindung gilt für die primäre Analyse der Studie SPARTAN.

Nachdem in der primären Analyse der primäre Endpunkt erreicht wurde, erfolgte am 22. Juli 2017 – der Empfehlung des *Independent Data Monitoring Committee* folgend – eine Entblindung der Studie SPARTAN. Somit unterliegen die nach der Entblindung auftretenden Studienereignisse, welche in den zweiten Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt zusätzlich einbezogen werden, keiner Verblindung der Studienteilnehmer.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für die primäre Analyse.

Die Diskussion einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse der zusätzlichen Datenschnitte durch die Option eines Crossovers für Studienteilnehmer erfolgt auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des Crossovers auf das Verzerrungspotenzial zwischen den Endpunkten unterscheidet. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als gering angesehen.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C:

Für die primäre Analyse der Studie SPARTAN gilt:

Ein Studienzentrum in den Vereinigten Staaten und 18 Studienzentren in Kanada, welche Informationen zur Studienmedikation erhalten haben (Kanada: Proforma-Rechnungen und Packlisten; Vereinigte Staaten: Packlisten), beinhalteten das Potenzial, das Studienpersonal und/oder Studienüberwacher hinsichtlich der Behandlung der jeweiligen Patienten zu entblinden. Kontrollbesuche in den Studienzentren vor Ort sind anschließend von Sponsoren, welche nicht persönlich an der Studie teilgenommen haben, durchgeführt worden, um die entsprechenden Dokumente der potentiell betroffenen Studienzentren zu versiegeln. Dabei ist kein Personal der potentiell gefährdeten Studienzentren als entblendet identifiziert worden. Zudem wurden für den Endpunkt *MFS* entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt (Ausschluss von 47 Studienteilnehmern), um einen möglichen Einfluss dieser potentiellen Entblindung zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen jedoch keinen Unterschied in den Daten. Folglich ist nicht von einer endpunktübergreifenden Verzerrung auszugehen.

Ergänzend dazu wurden 152 (13,0 %) der Studienteilnehmer aufgrund einer inkorrekten Stratifizierung durch das IVRS zu Studienbeginn nachträglich korrekt stratifiziert. Dazu wurde eine Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt *MFS* sowohl mit US als auch Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung durchgeführt. Die Ergebnisse der IVRS Stratifizierung und der korrekten Stratifizierung sind konsistent, sodass keine endpunktübergreifende Verzerrung vorliegt.

Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt gilt:

Es sind keine endpunktübergreifenden verzerrenden Aspekte bekannt. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse der zusätzlichen Datenschnitte durch die Option eines Crossovers für Studienteilnehmer erfolgt auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des Crossovers auf das Verzerrungspotenzial zwischen den Endpunkten unterscheidet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Die Studie SPARTAN ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung erfolgt auf Endpunktebene. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Nach unabhängiger Evaluation des Independent Data Monitoring Committee erfolgte eine Empfehlung zur Entbindung der Studie. Dieser Empfehlung folgend wurde die Studie SPARTAN nach der primären Analyse am 22. Juli 2017 entblindet. Im Anschluss bestand die Möglichkeit für Studienteilnehmer, aus dem Kontroll- in den Interventionsarm zu wechseln. Nach der primären Analyse erfolgte für insgesamt 76 (19 %) von insgesamt 119 verbleibenden Patienten des Kontrollarms ein Crossover in den Interventionsarm. Für jene 43 Patienten, die zum Zeitpunkt der primären Analyse noch im Kontrollarm unter Behandlung standen, nachfolgend jedoch kein Crossover zum Interventionsarm erfuhren, finden sich die Gründe für das Ausbleiben (siehe Tabelle 4-17). Die Diskussion einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse der zusätzlichen Datenschnitte durch die Option eines Crossovers für Studienteilnehmer erfolgt auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des Crossovers auf das Verzerrungspotenzial zwischen den Endpunkten unterscheidet.

Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie SPARTAN ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet.

Das OS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN ist auf Studienebene niedrig. Da beim Endpunkt OS von einem objektivierten Endpunkt ausgegangen werden kann, und eine Verblindung für die primäre Analyse vorgelegen hat, gilt die Verblindung des Endpunkterhebers als adäquat umgesetzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Endpunkt OS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt OS somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig.

Für die primäre Analyse der Studie SPARTAN gilt:

Die Daten zum OS werden verblindet erhoben. Der Endpunkt OS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt OS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt OS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt gilt:

Die Daten zum OS werden nicht verblindet erhoben. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass nach der primären Analyse ein Crossover von insgesamt 76 (19 %) der Studienteilnehmer des Kontroll- in den Interventionsarm erfolgte. Durch die in diesem Dossier zugrundeliegende konservative Auswertung der Daten des zweiten und dritten Datenschnitts nach dem ITT-Prinzip geht hiermit eine Unterschätzung des Therapieeffektes von Apalutamid im Endpunkt OS einher, da verbleibenden Patienten des Kontrollarms durch das Crossover ermöglicht wird, von der lebensverlängernden Wirkung einer Therapie mit Apalutamid und ADT zu profitieren. Da sich die aus dem Crossover ergebende Verzerrung zuungunsten des Interventionsarms auswirkt, kann bei einem Ergebnis zugunsten von Apalutamid für diesen Endpunkt von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt OS als niedrig eingestuft. Der Endpunkt OS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur Metastasierung (TTM)**Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN ist auf Studienebene niedrig. Der Endpunkt *TTM* wird definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz einer radiographisch nachweisbaren Fernmetastase, bestätigt durch ein *Blinded Independent Central Review* (BICR) + 1 Tag. Dadurch, dass der Endpunkterheber für die primäre Analyse verblindet und die radiographische Evidenz durch einen unabhängigen dritten Anbieter erfolgte, gilt die Verblindung des Endpunkterhebers als adäquat umgesetzt.

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Endpunkt *TTM* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *TTM* somit adäquat umgesetzt.

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zur *TTM* werden verblindet erhoben. Der Endpunkt *TTM* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *TTM* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Die in diesem Dossier dargestellten Daten beziehen sich auf die primäre Analyse und umfassen damit ausschließlich Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach der primären Analyse durchgeführt worden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *TTM* daher als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *TTM* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Metastasenfreies Überleben (MFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN ist auf Studienebene niedrig. Das *MFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus der Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt einer Fernmetastasierung oder dem Tod + 1 Tag. Die Feststellung der Fernmetastasierung erfolgt anhand der Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz einer radiographisch nachweisbaren Fernmetastase, bestätigt durch ein BICR. Dadurch das der Endpunkterheber für die primäre Analyse verblindet und die radiographische Evidenz durch einen unabhängigen dritten Anbieter erfolgte, gilt die Verblindung des Endpunkterhebers als adäquat umgesetzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B: Der Endpunkt *MFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MFS* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Jedoch haben in einem Studienzentrum in den Vereinigten Staaten und in 18 Studienzentren in Kanada, das Studienpersonal und/oder Studienüberwacher Informationen zur Studienmedikation erhalten (Kanada: Proforma-Rechnungen und Packlisten; Vereinigte Staaten: Packlisten), die das Potenzial beinhalteten die jeweiligen Patienten hinsichtlich der Behandlung zu entblinden. Kontrollbesuche in den Studienzentren vor Ort sind anschließend von Sponsoren, welche nicht persönlich an der Studie teilgenommen haben, durchgeführt worden, um die entsprechenden Dokumente der potentiell betroffenen Studienzentren zu versiegeln. Dabei ist kein Personal der potentiell gefährdeten Studienzentren als entbindet identifiziert worden. Zudem wurden für den Endpunkt *MFS* entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt (Ausschluss von 47 Studienteilnehmern), um einen möglichen Einfluss dieser potentiellen Entblindung zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen jedoch keinen Unterschied in den Daten, sodass insgesamt von keiner Verzerrung auszugehen ist. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Ergänzend dazu wurden 152 (13,0 %) der Studienteilnehmer aufgrund einer inkorrekten Stratifizierung durch das IVRS zu Studienbeginn nachträglich korrekt stratifiziert. Dazu wurde eine Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt *MFS* sowohl mit US als auch Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensurierung durchgeführt. Die Ergebnisse der IVRS Stratifizierung und der korrekten Stratifizierung sind konsistent, sodass keine endpunktübergreifende Verzerrung vorliegt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zur *MFS* werden verblindet erhoben. Der Endpunkt *MFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MFS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Um die Unverzerrtheit des Endpunktes *MFS* zu verdeutlichen, wurden diverse Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Tabelle 4-31).

Die in diesem Dossier dargestellten Daten beziehen sich auf die primäre Analyse und umfassen damit ausschließlich Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach der primären Analyse durchgeführt worden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *MFS* daher als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *MFS* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *MFS* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Der Endpunkt *rPFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintritt einer lokoregionären Progression, einer Fernmetastasierung oder dem Tod. Die Feststellung der radiographischen Progression und der Fernmetastasierung erfolgt neben den definierten RECIST-Kriterien anhand der Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz einer radiographisch nachweisbaren Progression oder Fernmetastase, bestätigt durch ein BICR + 1 Tag. Dadurch, dass der Endpunkterheber für die primäre Analyse verblindet und die radiographische Evidenz durch einen unabhängigen dritten Anbieter erfolgte, gilt die Verblindung des Endpunkterhebers als adäquat umgesetzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Endpunkt *rPFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *rPFS* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zur *rPFS* werden verblindet erhoben. Der Endpunkt *rPFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *rPFS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Die in diesem Dossier dargestellten Daten beziehen sich auf die primäre Analyse und umfassen damit ausschließlich Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach der primären Analyse durchgeführt worden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *rPFS* daher als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *rPFS* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *rPFS* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *rPFS* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur symptomatischen Progression**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* ist ein Endpunkt, welcher aus den drei einzelnen Ereignissen, skelettbezogene Ereignisse, Schmerzprogression und klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression, besteht. Die Feststellung der

symptomatischen Progression erfolgt anhand der Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz einer symptomatischen Progression + 1 Tag. Dadurch, dass der Endpunkterheber für die primäre Analyse verblindet war gilt die Verblindung als adäquat umgesetzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig.

Für die primäre Analyse der Studie SPARTAN gilt:

Die Daten zur *Zeit bis zur symptomatischen Progression* werden verblindet erhoben. Der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt gilt:

Die Daten zum Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* werden nicht verblindet erhoben.

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass nach der primären Analyse ein Crossover von insgesamt 76 (19 %) der Studienteilnehmer des Kontroll- in den Interventionsarm erfolgte. Durch die in diesem Dossier zugrundeliegende konservative Auswertung der Daten des zweiten und dritten Datenschnitts nach dem ITT-Prinzip geht hiermit eine Unterschätzung des Therapieeffektes von Apalutamid im Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* einher, da verbleibenden Patienten des Kontrollarms durch das Crossover ermöglicht wird, von der symptomverzögernden Wirkung einer Therapie mit Apalutamid und ADT zu profitieren.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass ab dem Zeitpunkt der Entblindung der Studie der Endpunkt *Zeit bis zur Symptomatischen Progression* nicht mehr systematisch, sondern nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes erhoben wird.

Aufgrund dieser Implikationen wird der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* als hoch verzerrt bewertet. Da sich die aus dem Crossover ergebende Verzerrung zuungunsten des Interventionsarms auswirkt, kann bei einem Ergebnis zugunsten von Apalutamid für diesen Endpunkt von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Zusammenfassend wird dementsprechend das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt als hoch eingestuft. Zugleich ist der Endpunkt mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert ist.

Endpunkt: Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Der Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* ist ein Endpunkt wird anhand der Zeit von der Randomisierung bis zur Dokumentation einer neuen, zytotoxischen Chemotherapie für das Prostatakarzinom, die dem Patienten verabreicht wird + 1 Tag gewertet. Es besteht kein Hinweis darauf, dass Faktoren bestanden, die einen ausschlaggebenden Einfluss auf den Zeitpunkt des Beginns einer zytotoxischen Chemotherapie gegeben haben. Dadurch, dass der Endpunkterheber für die primäre Analyse verblindet war gilt die Verblindung als adäquat umgesetzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig.

Für die primäre Analyse der Studie SPARTAN gilt:

Die Daten zur Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie werden verblindet erhoben. Der Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie wird

innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt gilt:

Die Daten zum Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* werden nicht verblindet erhoben.

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass nach der primären Analyse ein Crossover von insgesamt 76 (19 %) der Studienteilnehmer des Kontroll- in den Interventionsarm erfolgte. Ungeachtet dessen wird die Auswertung der Daten zum Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* auch für den zweiten und dritten Datenschnitt innerhalb der ITT-Population vorgenommen, sodass ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wird. Da sich die aus dem Crossover ergebende Verzerrung zuungunsten des Interventionsarms auswirkt, kann bei einem Ergebnis zugunsten von Apalutamid für diesen Endpunkt von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass ab dem Zeitpunkt der Entblindung der Studie die Krankheitsprogression nicht mehr systematisch, sondern nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes erhoben wird.

Aufgrund der Implikationen der Entblindung ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* daher für die primäre Analyse als niedrig, für den zweiten sowie dritten Datenschnitt jedoch als hoch zu bewerten. Zusammenfassend wird dementsprechend das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* als hoch eingestuft. Der Endpunkt ist zugleich mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EQ-5D (VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Der Endpunkt *EQ-5D (VAS)* wird zur Baseline, sowie anschließend bei jeder geplanten Visite sowie während der Langzeit-Nachbeobachtungsphase für ein Jahr nach Behandlungsende erhoben. Um die Aussagekraft des Endpunktes *EQ-5D (VAS)* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instruments berichtet. Dadurch, dass der Endpunkterheber für die primäre Analyse verblindet war gilt die Verblindung als adäquat umgesetzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Endpunkt *EQ-5D (VAS)* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D (VAS)* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig.

Für die primäre Analyse der Studie SPARTAN gilt:

Die EQ-5D (VAS) werden verblindet erhoben. Der Endpunkt EQ-5D (VAS) wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EQ-5D (VAS) somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der

Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes EQ-5D (VAS) ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt EQ-5D (VAS) ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt gilt:

Die Daten zum Endpunkt EQ-5D VAS werden nicht verblindet erhoben.

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass nach der primären Analyse ein Crossover von insgesamt 76 (19 %) der Studienteilnehmer des Kontroll- in den Interventionsarm erfolgte. Ungeachtet dessen wird die Auswertung der Daten zum Endpunkt EQ-5D (VAS) auch für den zweiten und dritten Datenschnitt innerhalb der ITT-Population vorgenommen, sodass ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wird. Aufgrund der Implikationen der Entblindung ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes EQ-5D (VAS) daher für die primäre Analyse als niedrig, für den zweiten sowie dritten Datenschnitt jedoch als hoch zu bewerten. Zusammenfassend wird dementsprechend das Verzerrungspotential für den Endpunkt EQ-5D (VAS) als hoch eingestuft. Der Endpunkt ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Um die Aussagekraft des Endpunktes EQ-5D (VAS) weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß SAP definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten.

Da der Endpunkt EQ-5D (VAS) in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EQ-5D 3L aus der ITT-Population herausgerechnet.

Endpunkt: PSA-Ansprechrage

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Der Endpunkt *PSA-Ansprechrage* wird in der Studie SPARTAN definiert als Anteil an Probanden, die einen mindestens 50 %-igen Rückgang des PSA-Werts zum Baseline-Wert gemäß den Kriterien der PCWG2 vorweisen. Zudem wird die offizielle Bestätigung für den Endpunkt *PSA-Ansprechrage* durch ein Zentrallabor gegeben. Dadurch, dass der Endpunkterheber für die primäre Analyse verblindet war und die Berechnung durch ein Zentrallabor durchgeführt wurde, gilt die Verblindung als adäquat umgesetzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Endpunkt *PSA-Ansprechrates* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PSA-Ansprechrates* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig. Die *PSA-Ansprechrates* wird verblindet erhoben. Der *PSA-Ansprechrates* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PSA-Ansprechrates* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das

Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PSA-Ansprechrates* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *PSA-Ansprechrates* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Die in diesem Dossier dargestellten Daten beziehen sich auf die primäre Analyse und umfassen damit ausschließlich Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach der primären Analyse durchgeführt worden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *PSA-Ansprechrates* daher als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *PSA-Ansprechrates* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert

Endpunkt: Zeit bis zur PSA-Progression

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Der Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* wird in der Studie SPARTAN Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Eintritt der Kriterien für eine PSA-Progression gemäß PCWG2 + 1 Tag . Dadurch, dass neben dem für die primäre Analyse verblindeten Endpunkterheber die PSA-Progression durch ein Zentrallabor berechnet wurde, gilt die Verblindung als adäquat umgesetzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig. Die *Zeit bis zur PSA-Progression* wird verblindet erhoben. Die *Zeit bis zur PSA-Progression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur PSA-Progression* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Die in diesem Dossier dargestellten Daten beziehen sich auf die primäre Analyse und umfassen damit ausschließlich Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach der primären Analyse durchgeführt worden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* daher als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: PFS2**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Der Endpunkt *PFS2*

wird definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Dokumentation einer Progression (PSA, radiographisch, symptomatisch, oder jegliche Kombination), bewertet durch den Prüfarzt, während der ersten nachfolgenden Anti-Tumorthherapie oder durch den Eintritt des Tods (aus jeglichem Grund) vor dem Start einer zweiten nachfolgenden Anti-Tumorthherapie, je nachdem, welches Ereignis früher eingetreten ist + 1 Tag. Dadurch das der Endpunkterheber für die primäre Analyse verblindet war, gilt die Verblindung als adäquat umgesetzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Endpunkt *PFS2* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PFS2* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig.

Für die primäre Analyse der Studie SPARTAN gilt:

Die Daten zum *PFS2* werden verblindet erhoben. Der Endpunkt *PFS2* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PFS2* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PFS2* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *PFS2* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt gilt:

Die Daten zum Endpunkt *PFS2* werden nicht verblindet erhoben.

Crossover von insgesamt 76 (19 %) der Studienteilnehmer des Kontroll- in den Interventionsarm erfolgte. Ungeachtet dessen wird die Auswertung der Daten zum Endpunkt *PFS2* auch für den zweiten und dritten Datenschnitt innerhalb der ITT-Population vorgenommen, sodass ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wird. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass ab dem Zeitpunkt der Entblinding der Studie die Krankheitsprogression nicht mehr systematisch, sondern nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes erhoben wird.

Aufgrund der Implikationen der Entblinding ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PFS2* daher für die primäre Analyse als niedrig, für den zweiten sowie dritten Datenschnitt jedoch als hoch zu bewerten. Zusammenfassend wird dementsprechend das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *PFS2* als hoch eingestuft. während der Endpunkt zugleich mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: FACT-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß *FACT-P* wird zur Baseline, sowie anschließend zur Behandlungsphase bei jeder geplanten Visite sowie während der Langzeit-Nachbeobachtungsphase für ein Jahr nach Behandlungsende erhoben. Dadurch, dass der Endpunkterheber für die primäre Analyse verblindet war gilt die Verblindung als adäquat umgesetzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Endpunkt *FACT-P* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *FACT-P* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig.

Für die primäre Analyse der Studie SPARTAN gilt:

Der *FACT-P* wird verblindet erhoben. Der Endpunkt *FACT-P* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *FACT-P* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *FACT-P* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *FACT-P* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt gilt:

Die Daten zum Endpunkt *FACT-P* werden nicht verblindet erhoben

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass nach der primären Analyse ein Crossover von insgesamt 76 (19 %) der Studienteilnehmer des Kontroll- in den Interventionsarm erfolgte. Ungeachtet dessen wird die Auswertung der Daten zum Endpunkt *FACT-P* auch für den zweiten und dritten Datenschnitt innerhalb der ITT-Population vorgenommen, sodass ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wird. Aufgrund der Implikationen der Entblindung ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *FACT-P* daher für die primäre Analyse als niedrig, für den zweiten sowie dritten Datenschnitt jedoch als hoch zu bewerten. Zusammenfassend wird dementsprechend das Verzerrungspotential für den Endpunkt *FACT-P* als hoch eingestuft. Der Endpunkt ist zugleich mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *FACT-P* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß SAP definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten.

Da der Endpunkt *FACT-P* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *FACT-P* aus der ITT-Population herausgerechnet.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Im Endpunkt Verträglichkeit werden alle UE berücksichtigt, die ab Beginn der Behandlung bis 28 Tage nach Ende der Behandlung aufgetreten sind. Der Endpunkterheber dokumentiert die UE gemäß NCI CTCAE, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden. Dadurch, dass der Endpunkterheber für die primäre Analyse verblindet war gilt die Verblindung als adäquat umgesetzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Endpunkt Verträglichkeit wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population (N=1207) und Safety-Population (N=1201) beträgt für den Interventionsarm Apalutamid und ADT 0,37 % ((806-803)/806) und für den

Kontrollarm Placebo und ADT 0,75 % ((401-398)/401). Diese Abweichung liegt weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Verträglichkeit somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

- ja nein - *Jegliche UE*
 ja nein - *Schwerwiegende UE*
 ja nein - *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*
 ja nein - *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die primäre Analyse der Studie SPARTAN gilt:

Der Analyse der Verträglichkeit liegt für alle Datenschnitte die gesamte Safety-Population zugrunde. Es ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfern sowie Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sowohl hinsichtlich der Erhebung des Endpunktes als auch bei der Berichterstattung finden sich keine Anzeichen einer ergebnisorientierten Berichterstattung. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach dem Datenschnitt durchgeführt worden. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt.

Für die zweite Interimsanalyse und den Dezember Datenschnitt gilt:

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass nach der primären Analyse ein Crossover von insgesamt 76 (19 %) der Studienteilnehmer des Kontroll- in den Interventionsarm erfolgte. Für die Analyse der Verträglichkeit werden diese Patienten ab dem Zeitpunkt des Crossovers zensiert, wodurch ab dem Zeitpunkt des Crossovers für die Erhebung der Verträglichkeit keine Patienten mehr unter Risiko stehen was weiterführend zu einem erhöhten Verzerrungspotential für den zweiten und dritten Datenschnitt führt.

Sonstige verzerrende Aspekte können bezüglich der Behandlungsdauer auftreten, welche sich in der Gruppe Apalutamid und ADT länger darstellt als in der Gruppe Placebo und ADT. Für die primäre Analyse liegt diese im Median bei 16,92 Monaten (Apalutamid+ADT) bzw. bei 11,17 Monaten (Placebo+ADT), für die zweite Interimsanalyse im Median bei 31,44 Monaten (Apalutamid+ADT) bzw. bei 11,48 Monaten (Placebo+ADT) sowie für den Dezember Datenschnitt im Median bei 32,85 Monaten (Apalutamid+ADT) bzw. bei 11,48 Monaten (Placebo+ADT) (siehe Tabelle 4-71). Aus diesem Grund werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß HR verwendet. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

- | | |
|----------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch - <i>Jegliche UE</i> |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch - <i>Schwerwiegende UE</i> |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch - <i>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</i> |

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind bis einschließlich der Ergebnisse der primären Analyse verblindet. Nach der primären Analyse erfolgte eine Entblindung der Studie SPARTAN

Der behandelnde Arzt dokumentiert die UE der Verträglichkeit gemäß NCI CTCAE, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden. Der Endpunkt Verträglichkeit wird innerhalb der Safety-

Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population (N=1207) und Safety-Population (N=1201) beträgt für den Interventionsarm Apalutamid und ADT 0,37 % ((806-803)/806) und für den Kontrollarm Placebo und ADT 0,75 % ((401-398)/401). Diese Abweichung liegt weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Verträglichkeit somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Das Verzerrungspotenzial der primären Analyse wird maßgeblich durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten bzw. dem Zeitpunkt des Auftretens der UE zur Verträglichkeit beeinflusst. Für die zweite Interimsanalyse sowie den Dezember Datenschnitt ist die, nach der primären Analyse erfolgte, Entblindung der Studie SPARTAN zusätzlich zu berücksichtigen. Für *Jegliche UE* ergibt sich kein Einfluss einer informativen Zensierung, hingegen sich für *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *UE* und *die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* Verzerrung durch informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden kann.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

- unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

- nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*

- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*

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

- *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
- *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
- *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Mittelwerte der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS und FACT-P Total Score im Studienverlauf nach Zyklen

1. Mittelwerte der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS und FACT-P Total Score im Studienverlauf nach Zyklen.....	985
Abbildung (Anhang) 1: EQ-5D VAS, Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus – Primärer Datenschnitt	985
Abbildung (Anhang) 2: EQ-5D VAS, Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus – zweite Interimsanalyse.....	986
Abbildung (Anhang) 3: EQ-5D VAS, Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus – Dezember Datenschnitt	986
Abbildung (Anhang) 4: FACT-P Total Score, Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus – primärer Datenschnitt.....	987
Abbildung (Anhang) 5: FACT-P Total Score, Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus – zweite Interimsanalyse.....	987
Abbildung (Anhang) 6: FACT-P Total Score, Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus – Dezember Datenschnitt.....	988

1. Mittelwerte der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS und FACT-P Total Score im Studienverlauf nach Zyklen

Abbildung (Anhang) 1 bis Abbildung (Anhang) 6 zeigen die graphische Darstellung der Mittelwerte der patientenberichteten Endpunkte *EQ-5D VAS* und *FACT-P Total Score* im Studienverlauf nach Zyklen. Zu beachten ist, dass sich das in den Graphen des *EQ-5D VAS* angegebene N ausschließlich auf die VAS bezieht. In den im Dossier dargestellten Rücklaufquoten zum Fragebogen *EQ-5D* wird neben der VAS auch der Rücklauf des *EQ-5D Utility Score Fragebögen* berücksichtigt.

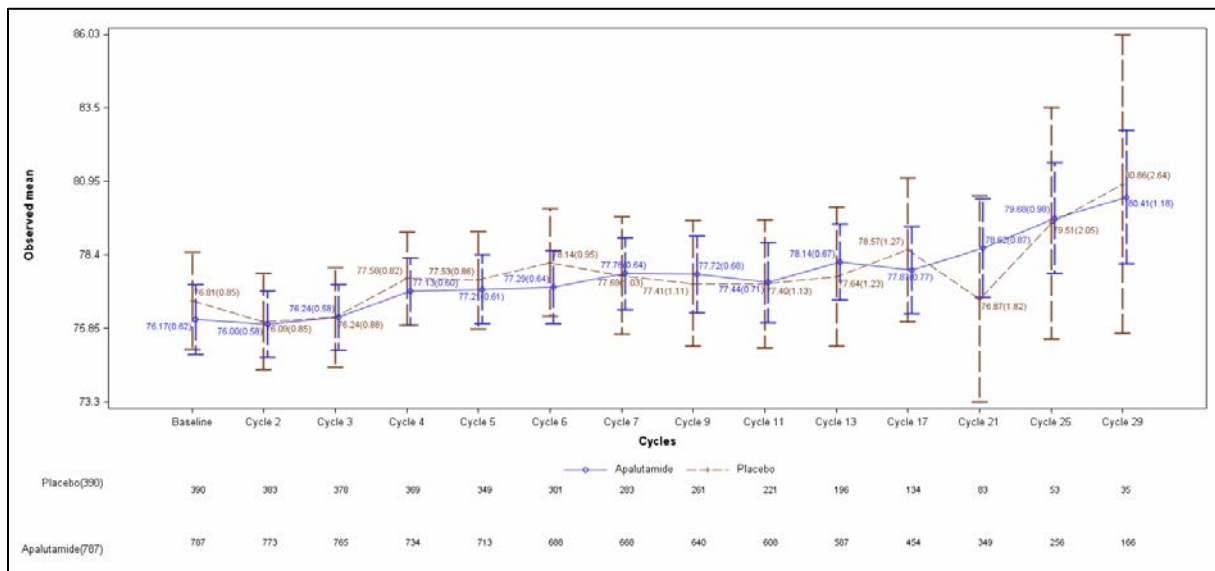


Abbildung (Anhang) 1: EQ-5D VAS, Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus – Primärer Datenschnitt

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, 1. Datenschnitt. 2020

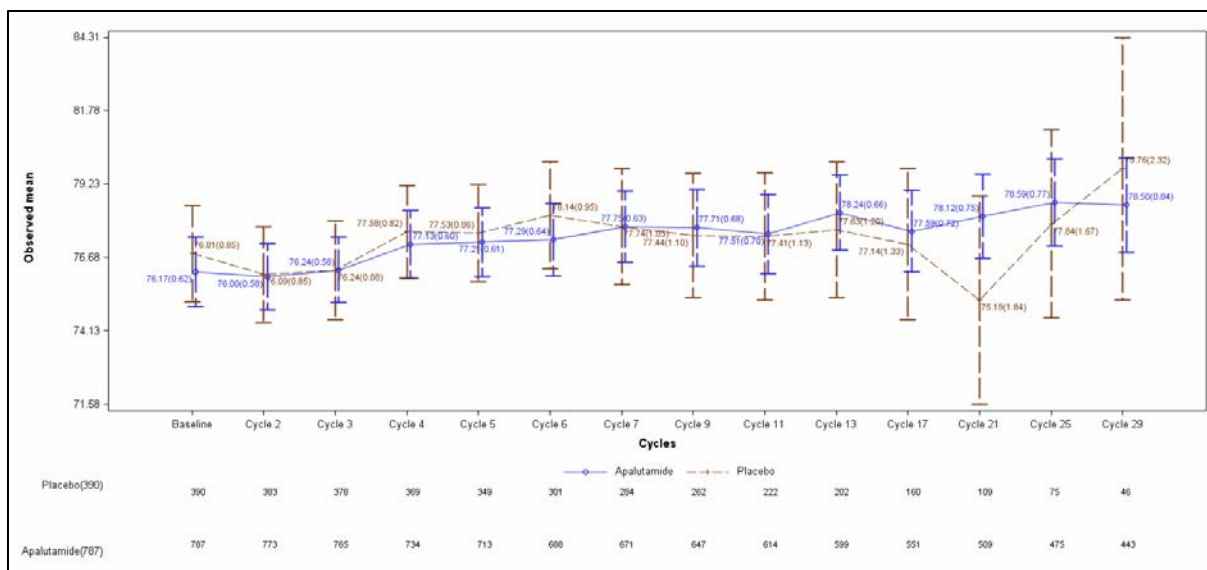


Abbildung (Anhang) 2: EQ-5D VAS, Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus – zweite Interimsanalyse

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, 1. Datenschnitt. 2020

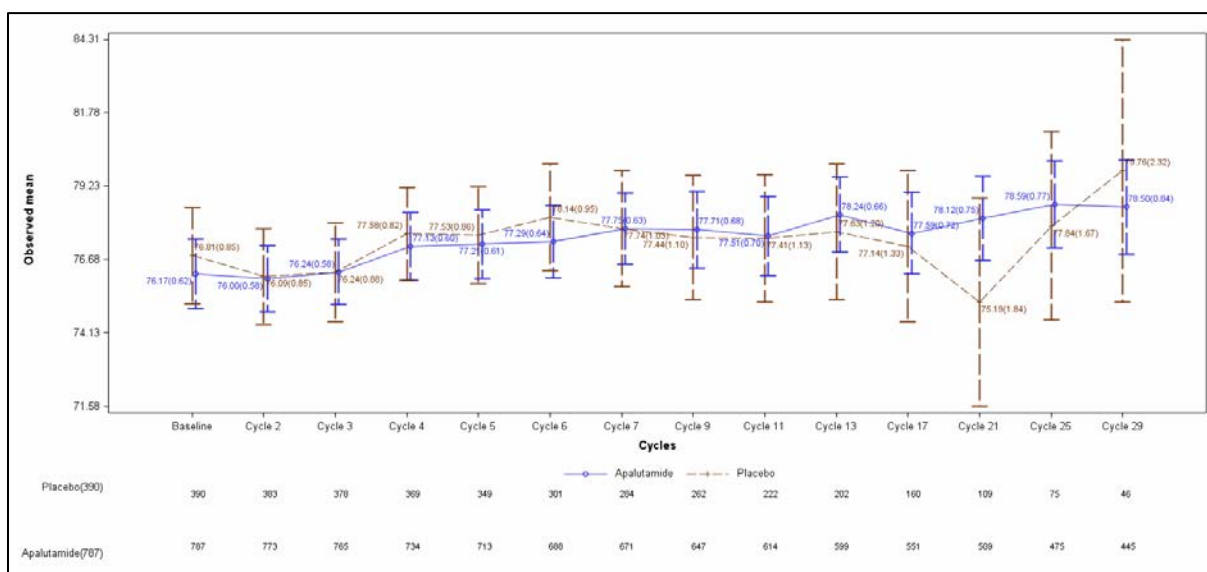


Abbildung (Anhang) 3: EQ-5D VAS, Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus – Dezember Datenschnitt

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, 1. Datenschnitt. 2020

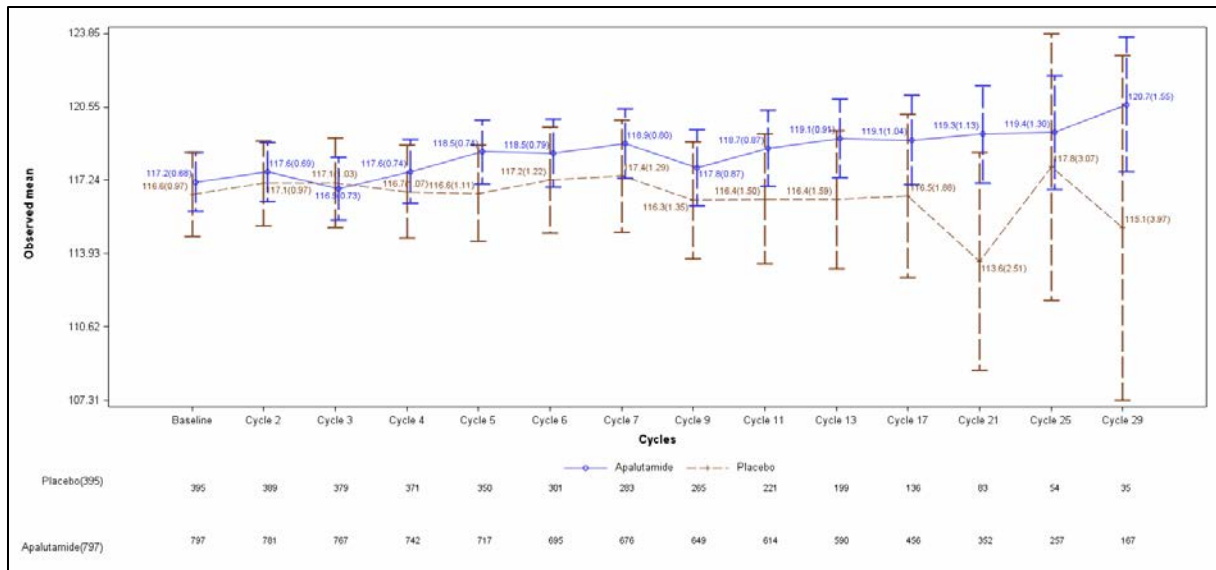


Abbildung (Anhang) 4: FACT-P Total Score, Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus – primärer Datenschnitt

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, 1. Datenschnitt. 2020

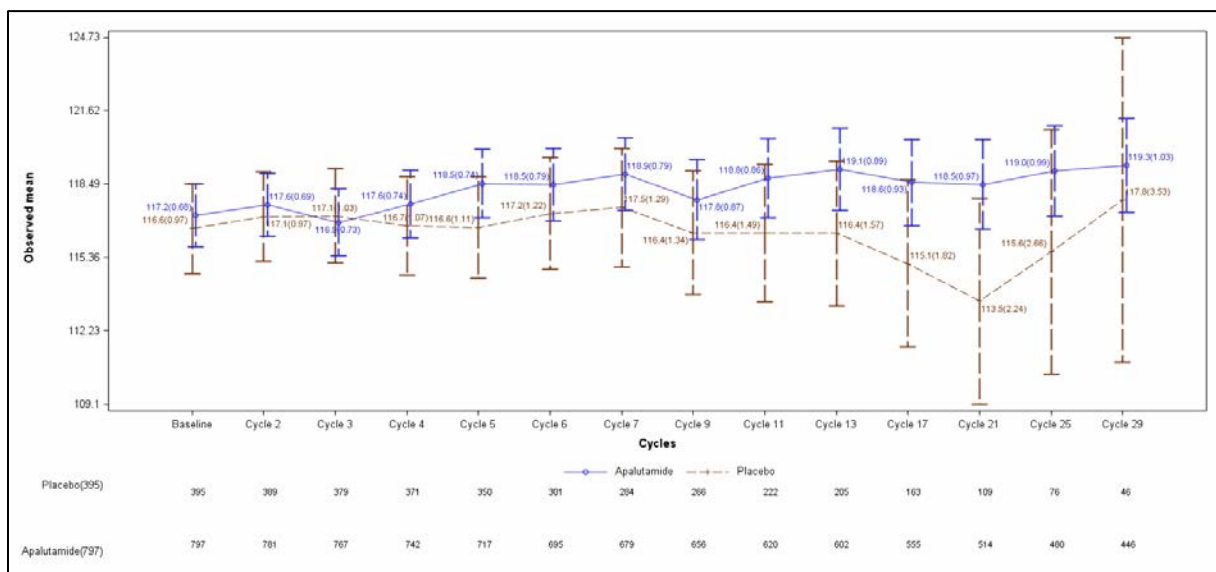


Abbildung (Anhang) 5: FACT-P Total Score, Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus – zweite Interimsanalyse

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, 1. Datenschnitt. 2020

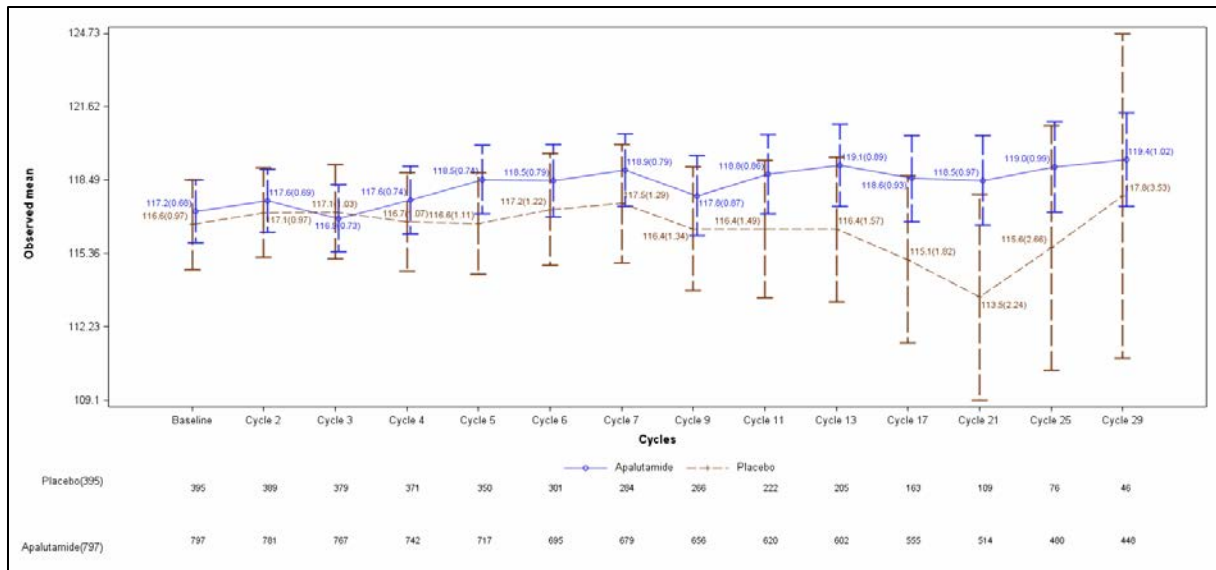


Abbildung (Anhang) 6 FACT-P Total Score, Mittelwerte im Studienverlauf nach Zyklus – Dezember Datenschnitt

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, 1. Datenschnitt. 2020

Anhang 4-H: Detailergebnisse der Subgruppenanalysen zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

1.	Detailtabellen Mortalität.....	991
	Tabelle (Anhang) 1: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Mortalität - OS.....	991
2.	Detailtabellen Morbidität.....	994
	Tabelle (Anhang) 2: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Morbidität - Zeit bis zur symptomatischen Progression	994
	Tabelle (Anhang) 3: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Morbidität - Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie.....	997
	Tabelle (Anhang) 4: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Morbidität - EQ-5D-VAS.....	1000
	Tabelle (Anhang) 5: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Morbidität - PFS2	1010
3.	Detailtabellen Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P	1013
	Tabelle (Anhang) 6: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P – PWB, SFWB, EWB, FWB und PCS.....	1013
	Tabelle (Anhang) 7: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P – FACT-G.....	1035
	Tabelle (Anhang) 8: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P – FACT-P Total Score.....	1049
	Tabelle (Anhang) 9: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P – TOI	1054
	Tabelle (Anhang) 10: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P - PRS.....	1067

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

1. Detailtabellen Mortalität

Tabelle (Anhang) 1: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Mortalität - OS

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c
OS, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	261/806 (32,4)	66,10 [61,34; NA]	149/401 (37,2)	58,68 [52,70; NA]	0,77 [0,63; 0,94]
OS, Subgruppe: Alter					
< 65	16/106 (15,1)	NA [NA; NA]	14/43 (32,6)	NA [39,26; NA]	0,31 [0,15; 0,65]
65- < 75	98/307 (31,9)	66,10 [65,05; NA]	51/169 (30,2)	67,38 [58,61; NA]	1,00 [0,71; 1,41]
≥ 75	147/393 (37,4)	57,82 [53,06; 61,96]	84/189 (44,4)	49,94 [45,21; 59,89]	0,76 [0,58; 1,00]
OS, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	178/524 (34,0)	NA [59,93; NA]	113/276 (40,9)	57,69 [49,94; NA]	0,72 [0,57; 0,92]
Schwarz	14/48 (29,2)	65,05 [58,58; NA]	5/20 (25,0)	NA [45,50; NA]	1,07 [0,37; 3,07]
Asiatischer Herkunft	24/93 (25,8)	NA [50,86; NA]	10/47 (21,3)	NA [50,92; NA]	1,05 [0,49; 2,26]
andere Herkunft	45/141 (31,9)	66,10 [59,80; NA]	21/58 (36,2)	NA [45,34; NA]	0,76 [0,45; 1,30]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c
OS, Subgruppe: Region					
Nordamerika	110/285 (38,6)	59,93 [54,18; NA]	54/134 (40,3)	58,68 [48,62; NA]	0,91 [0,66; 1,27]
Europa	115/395 (29,1)	NA [66,10; NA]	77/204 (37,7)	57,69 [50,33; 67,38]	0,67 [0,50; 0,90]
Rest der Welt	36/126 (28,6)	NA [57,13; NA]	18/63 (28,6)	NA [42,97; NA]	0,75 [0,42; 1,34]
OS, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien					
1	48/156 (30,8)	61,21 [54,18; NA]	29/84 (34,5)	NA [46,06; NA]	0,80 [0,50; 1,28]
≥ 2	211/645 (32,7)	NA [61,34; NA]	120/316 (38,0)	58,61 [52,76; NA]	0,77 [0,62; 0,97]
Unbekannt	2/5 (40,0)	NA [36,14; NA]	/	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
OS, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline					
0	171/623 (27,4)	NA [65,05; NA]	105/311 (33,8)	67,38 [57,69; NA]	0,70 [0,55; 0,90]
1	90/183 (49,2)	48,30 [42,32; 54,18]	44/89 (49,4)	45,67 [39,03; 56,08]	0,93 [0,64; 1,35]
Unbekannt	/	NA [NA; NA]	/	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
OS, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline					
≤ Median	97/406 (23,9)	NA [65,05; NA]	58/201 (28,9)	67,38 [67,38; NA]	0,74 [0,53; 1,03]
> Median	164/400 (41,0)	59,80 [52,96; NA]	91/200 (45,5)	50,00 [43,76; 58,61]	0,76 [0,58; 0,98]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c
OS, Subgruppe: PSADT					
≤6 Monate	205/576 (35,6)	65,05 [58,58; NA]	111/284 (39,1)	58,61 [50,33; NA]	0,82 [0,65; 1,03]
>6 Monate	56/230 (24,3)	NA [61,96; NA]	38/117 (32,5)	NA [52,70; NA]	0,63 [0,41; 0,95]
OS, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen					
Ja	27/82 (32,9)	61,34 [52,96; NA]	17/39 (43,6)	59,89 [40,74; NA]	0,57 [0,31; 1,05]
Nein	234/724 (32,3)	66,10 [61,21; NA]	132/362 (36,5)	58,61 [52,70; NA]	0,80 [0,64; 0,98]
OS, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung					
N0	221/673 (32,8)	66,10 [61,34; NA]	120/336 (35,7)	59,89 [53,85; NA]	0,83 [0,67; 1,04]
N1	40/133 (30,1)	61,96 [55,46; NA]	29/65 (44,6)	50,92 [36,86; NA]	0,51 [0,31; 0,83]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht					
a: ITT-Population					
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.					
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).					
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.					

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

2. Detailtabellen Morbidität

Tabelle (Anhang) 2: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Morbidität - Zeit bis zur symptomatischen Progression

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	149/806 (18,5)	NA [NA; NA]	102/401 (25,4)	NA [NA; NA]	0,58 [0,45; 0,75]
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: Alter					
< 65	20/106 (18,9)	NA [NA; NA]	13/43 (30,2)	NA [33,51; NA]	0,51 [0,24; 1,06]
65- < 75	71/307 (23,1)	NA [NA; NA]	55/169 (32,5)	NA [54,08; NA]	0,55 [0,39; 0,79]
≥ 75	58/393 (14,8)	NA [NA; NA]	34/189 (18,0)	NA [NA; NA]	0,66 [0,43; 1,02]
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	109/524 (20,8)	NA [NA; NA]	75/276 (27,2)	NA [NA; NA]	0,62 [0,46; 0,83]
Schwarz	9/48 (18,8)	NA [56,28; NA]	2/20 (10,0)	NA [NA; NA]	1,09 [0,20; 5,78]
Asiatischer Herkunft	14/93 (15,1)	NA [NA; NA]	7/47 (14,9)	NA [NA; NA]	0,92 [0,35; 2,42]
andere Herkunft	17/141 (12,1)	NA [NA; NA]	18/58 (31,0)	54,08 [41,40; NA]	0,28 [0,14; 0,56]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: Region					
Nordamerika	55/285 (19,3)	NA [NA; NA]	25/134 (18,7)	NA [NA; NA]	0,91 [0,56; 1,46]
Europa	70/395 (17,7)	NA [NA; NA]	65/204 (31,9)	NA [52,01; NA]	0,43 [0,30; 0,60]
Rest der Welt	24/126 (19,0)	NA [59,56; NA]	12/63 (19,0)	NA [44,48; NA]	0,79 [0,38; 1,65]
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien					
1	35/156 (22,4)	NA [54,80; NA]	17/84 (20,2)	NA [NA; NA]	0,78 [0,43; 1,42]
≥ 2	113/645 (17,5)	NA [NA; NA]	85/316 (26,9)	NA [NA; NA]	0,55 [0,41; 0,72]
Unbekannt	1/5 (20,0)	NA [37,32; NA]	/	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline					
0	112/623 (18,0)	NA [NA; NA]	82/311 (26,4)	NA [NA; NA]	0,53 [0,40; 0,70]
1	37/183 (20,2)	NA [NA; NA]	20/89 (22,5)	NA [54,08; NA]	0,87 [0,50; 1,51]
Unbekannt	/	NA [NA; NA]	/	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline					
≤ Median	71/406 (17,5)	NA [NA; NA]	47/201 (23,4)	NA [NA; NA]	0,58 [0,40; 0,84]
> Median	78/400 (19,5)	NA [NA; NA]	55/200 (27,5)	NA [57,63; NA]	0,57 [0,40; 0,81]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: PSADT					
≤6 Monate	118/576 (20,5)	NA [NA; NA]	68/284 (23,9)	NA [NA; NA]	0,71 [0,52; 0,95]
>6 Monate	31/230 (13,5)	NA [NA; NA]	34/117 (29,1)	NA [52,01; NA]	0,34 [0,21; 0,56]
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen					
Ja	19/82 (23,2)	NA [59,56; NA]	8/39 (20,5)	NA [41,40; NA]	0,81 [0,35; 1,87]
Nein	130/724 (18,0)	NA [NA; NA]	94/362 (26,0)	NA [NA; NA]	0,56 [0,43; 0,73]
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung					
N0	124/673 (18,4)	NA [NA; NA]	83/336 (24,7)	NA [NA; NA]	0,61 [0,47; 0,81]
N1	25/133 (18,8)	NA [NA; NA]	19/65 (29,2)	NA [33,51; NA]	0,46 [0,25; 0,83]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.					

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

Tabelle (Anhang) 3: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Morbidität - Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	149/806 (18,5)	NA [NA; NA]	100/401 (24,9)	NA [NA; NA]	0,62 [0,48; 0,80]
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Alter					
< 65	28/106 (26,4)	NA [64,33; NA]	17/43 (39,5)	53,85 [23,33; NA]	0,43 [0,23; 0,80]
65- < 75	77/307 (25,1)	NA [62,59; NA]	53/169 (31,4)	NA [55,39; NA]	0,70 [0,49; 1,00]
≥ 75	44/393 (11,2)	NA [64,53; NA]	30/189 (15,9)	NA [NA; NA]	0,61 [0,38; 0,98]
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	99/524 (18,9)	NA [64,33; NA]	71/276 (25,7)	NA [58,81; NA]	0,60 [0,44; 0,81]
Schwarz	10/48 (20,8)	NA [53,16; NA]	3/20 (15,0)	53,85 [53,85; NA]	1,29 [0,34; 4,91]
Asiatischer Herkunft	12/93 (12,9)	NA [NA; NA]	9/47 (19,1)	NA [48,59; NA]	0,56 [0,23; 1,36]
andere Herkunft	28/141 (19,9)	NA [NA; NA]	17/58 (29,3)	NA [48,99; NA]	0,56 [0,30; 1,03]
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Region					
Nordamerika	60/285 (21,1)	NA [NA; NA]	23/134 (17,2)	NA [58,81; NA]	1,17 [0,72; 1,89]
Europa	67/395 (17,0)	NA [64,53; NA]	62/204 (30,4)	NA [52,01; NA]	0,43 [0,30; 0,61]
Rest der Welt	22/126 (17,5)	NA [60,29; NA]	15/63 (23,8)	NA [48,59; NA]	0,55 [0,28; 1,07]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien					
1	27/156 (17,3)	62,59 [60,29; NA]	22/84 (26,2)	NA [50,86; NA]	0,53 [0,30; 0,95]
≥ 2	121/645 (18,8)	NA [NA; NA]	78/316 (24,7)	NA [NA; NA]	0,65 [0,49; 0,87]
Unbekannt	1/5 (20,0)	NA [19,35; NA]	/	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline					
0	137/623 (22,0)	NA [64,53; NA]	82/311 (26,4)	NA [58,81; NA]	0,70 [0,53; 0,92]
1	12/183 (6,6)	NA [NA; NA]	18/89 (20,2)	NA [52,01; NA]	0,24 [0,11; 0,52]
Unbekannt	/	NA [NA; NA]	/	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline					
≤ Median	60/406 (14,8)	NA [62,59; NA]	38/201 (18,9)	NA [NA; NA]	0,66 [0,44; 1,00]
> Median	89/400 (22,3)	NA [64,53; NA]	62/200 (31,0)	58,81 [52,01; NA]	0,57 [0,41; 0,79]
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: PSADT					
≤6 Monate	118/576 (20,5)	NA [64,53; NA]	79/284 (27,8)	NA [58,81; NA]	0,62 [0,47; 0,83]
>6 Monate	31/230 (13,5)	NA [62,59; NA]	21/117 (17,9)	NA [NA; NA]	0,61 [0,35; 1,07]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen					
Ja	15/82 (18,3)	NA [NA; NA]	6/39 (15,4)	NA [50,86; NA]	0,87 [0,33; 2,27]
Nein	134/724 (18,5)	NA [64,53; NA]	94/362 (26,0)	NA [58,81; NA]	0,60 [0,46; 0,79]
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung					
N0	121/673 (18,0)	NA [64,53; NA]	78/336 (23,2)	NA [NA; NA]	0,68 [0,51; 0,90]
N1	28/133 (21,1)	NA [NA; NA]	22/65 (33,8)	56,34 [36,40; NA]	0,43 [0,25; 0,76]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht					
a: ITT-Population					
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode					
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)					
Quelle: C Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.					

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

Tabelle (Anhang) 4: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Morbidität - EQ-5D-VAS

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
EQ-5D-VAS MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	393/806 (48,8)	18,66 [12,91; NA]	166/401 (41,4)	36,99 [11,01; NA]	1,35 [1,06; 1,72]	1,18 [1,03; 1,35]	7,50 [1,50; 13,40]	1,10 [0,92; 1,33]
EQ-5D-VAS MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: Alter								
< 65	60/106 (56,6)	10,12 [3,65; NA]	20/43 (46,5)	8,77 [2,86; NA]	1,47 [0,72; 2,98]	1,21 [0,84; 1,73]	9,90 [-8,40; 28,10]	1,11 [0,66; 1,88]
65- < 75	151/307 (49,2)	29,54 [12,91; NA]	69/169 (40,8)	36,99 [9,23; NA]	1,42 [0,97; 2,08]	1,22 [0,98; 1,51]	8,80 [-0,60; 18,20]	1,15 [0,86; 1,54]
≥ 75	182/393 (46,3)	29,44 [11,14; NA]	77/189 (40,7)	NA [8,35; NA]	1,27 [0,89; 1,80]	1,14 [0,93; 1,40]	5,90 [-2,70; 14,50]	1,06 [0,80; 1,39]
EQ-5D-VAS MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	249/524 (47,5)	25,79 [14,75; NA]	103/276 (37,3)	NA [NA; NA]	1,56 [1,15; 2,10]	1,29 [1,08; 1,54]	10,70 [3,60; 17,80]	1,19 [0,95; 1,51]
Schwarz	27/48 (56,3)	11,04 [2,66; NA]	8/20 (40,0)	NA [1,97; NA]	1,94 [0,66; 5,67]	1,40 [0,78; 2,52]	16,50 [-9,70; 42,60]	1,55 [0,70; 3,46]
Asiatischer Herkunft	48/93 (51,6)	9,27 [3,75; NA]	29/47 (61,7)	3,71 [1,87; 8,35]	0,67 [0,32; 1,38]	0,84 [0,62; 1,13]	-10,20 [-28,20; 7,80]	0,73 [0,45; 1,18]
andere Herkunft	69/141 (48,9)	40,51 [8,38; NA]	26/58 (44,8)	36,99 [4,63; NA]	1,16 [0,63; 2,14]	1,08 [0,78; 1,50]	3,70 [-11,80; 19,20]	1,02 [0,64; 1,63]
EQ-5D-VAS MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	131/285 (46,0)	25,79 [11,04; NA]	56/134 (41,8)	NA [7,49; NA]	1,18 [0,78; 1,79]	1,09 [0,87; 1,38]	4,00 [-6,20; 14,20]	1,02 [0,74; 1,41]
Europa	201/395 (50,9)	18,69 [11,07; 47,87]	73/204 (35,8)	36,99 [36,99; NA]	1,85 [1,30; 2,62]	1,41 [1,15; 1,73]	14,80 [6,60; 23,00]	1,32 [1,00; 1,73]
Rest der Welt	61/126 (48,4)	12,91 [5,55; NA]	37/63 (58,7)	3,71 [1,91; NA]	0,68 [0,37; 1,26]	0,84 [0,64; 1,10]	-9,70 [-24,90; 5,50]	0,75 [0,49; 1,16]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
EQ-5D-VAS MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	72/156 (46,2)	NA [9,27; NA]	33/84 (39,3)	NA [7,39; NA]	1,40 [0,81; 2,42]	1,20 [0,89; 1,64]	8,00 [-4,90; 20,90]	1,09 [0,71; 1,67]
≥ 2	317/645 (49,1)	18,66 [12,85; 47,87]	133/316 (42,1)	36,99 [10,25; NA]	1,33 [1,01; 1,74]	1,17 [1,00; 1,36]	7,10 [0,40; 13,80]	1,09 [0,89; 1,35]
EQ-5D-VAS MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	307/623 (49,3)	18,66 [12,85; NA]	130/311 (41,8)	36,99 [10,25; NA]	1,37 [1,04; 1,80]	1,19 [1,02; 1,38]	7,80 [1,00; 14,60]	1,13 [0,91; 1,39]
1	86/183 (47,0)	29,44 [8,38; NA]	36/89 (40,4)	NA [4,63; NA]	1,29 [0,76; 2,17]	1,15 [0,85; 1,55]	6,10 [-6,40; 18,60]	1,04 [0,70; 1,55]
EQ-5D-VAS MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	191/406 (47,0)	33,18 [12,91; NA]	83/201 (41,3)	36,99 [11,01; NA]	1,27 [0,90; 1,79]	1,14 [0,94; 1,38]	5,90 [-2,50; 14,30]	1,13 [0,87; 1,48]
> Median	202/400 (50,5)	14,78 [10,12; 44,42]	83/200 (41,5)	NA [7,42; NA]	1,42 [1,01; 2,00]	1,21 [1,00; 1,47]	8,70 [0,20; 17,10]	1,03 [0,79; 1,33]
EQ-5D-VAS MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	268/576 (46,5)	30,52 [16,59; NA]	119/284 (41,9)	36,99 [8,48; NA]	1,21 [0,91; 1,62]	1,11 [0,95; 1,31]	4,70 [-2,30; 11,80]	1,00 [0,80; 1,24]
>6 Monate	125/230 (54,3)	10,12 [5,58; 29,47]	47/117 (40,2)	NA [10,25; NA]	1,76 [1,12; 2,76]	1,35 [1,05; 1,74]	14,10 [3,10; 25,20]	1,38 [0,98; 1,94]
EQ-5D-VAS MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	26/82 (31,7)	NA [47,87; NA]	16/39 (41,0)	NA [2,83; NA]	0,67 [0,30; 1,49]	0,78 [0,48; 1,27]	-9,00 [-27,40; 9,30]	0,61 [0,32; 1,16]
Nein	367/724 (50,7)	14,82 [11,07; 30,52]	150/362 (41,4)	36,99 [11,01; NA]	1,45 [1,12; 1,87]	1,22 [1,06; 1,41]	9,30 [3,00; 15,50]	1,16 [0,95; 1,40]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
EQ-5D-VAS MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	332/673 (49,3)	18,53 [11,07; 47,87]	137/336 (40,8)	36,99 [17,97; NA]	1,42 [1,09; 1,85]	1,21 [1,04; 1,41]	8,60 [2,10; 15,10]	1,16 [0,95; 1,42]
N1	61/133 (45,9)	NA [11,17; NA]	29/65 (44,6)	8,77 [4,63; NA]	1,06 [0,59; 1,92]	1,03 [0,74; 1,44]	1,60 [-13,40; 16,50]	0,84 [0,53; 1,33]
EQ-5D-VAS MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	334/806 (41,4)	NA [51,71; NA]	145/401 (36,2)	NA [36,99; NA]	1,25 [0,98; 1,60]	1,15 [0,98; 1,34]	5,40 [-0,40; 11,20]	1,05 [0,86; 1,28]
EQ-5D-VAS MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: Alter								
< 65	55/106 (51,9)	16,59 [5,26; NA]	18/43 (41,9)	NA [2,86; NA]	1,43 [0,70; 2,92]	1,21 [0,81; 1,80]	9,10 [-9,10; 27,20]	1,05 [0,61; 1,83]
65- < 75	124/307 (40,4)	NA [44,42; NA]	58/169 (34,3)	36,99 [36,99; NA]	1,29 [0,87; 1,90]	1,18 [0,91; 1,51]	6,00 [-3,10; 15,20]	1,10 [0,80; 1,51]
≥ 75	155/393 (39,4)	NA [44,35; NA]	69/189 (36,5)	NA [NA; NA]	1,15 [0,80; 1,64]	1,09 [0,87; 1,36]	3,30 [-5,20; 11,80]	0,98 [0,73; 1,31]
EQ-5D-VAS MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	208/524 (39,7)	NA [51,71; NA]	87/276 (31,5)	NA [NA; NA]	1,46 [1,07; 1,98]	1,27 [1,04; 1,56]	8,60 [1,70; 15,50]	1,16 [0,90; 1,49]
Schwarz	21/48 (43,8)	NA [8,31; NA]	8/20 (40,0)	NA [3,91; NA]	1,14 [0,38; 3,40]	1,08 [0,58; 1,99]	3,20 [-22,50; 28,80]	0,96 [0,41; 2,21]
Asiatischer Herkunft	43/93 (46,2)	30,52 [5,55; NA]	28/47 (59,6)	5,55 [1,87; NA]	0,59 [0,29; 1,22]	0,78 [0,56; 1,08]	-13,40 [-31,60; 4,70]	0,67 [0,40; 1,11]
andere Herkunft	62/141 (44,0)	NA [14,72; NA]	22/58 (37,9)	36,99 [6,47; NA]	1,27 [0,68; 2,38]	1,15 [0,79; 1,68]	5,80 [-9,40; 20,90]	1,10 [0,67; 1,82]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
EQ-5D-VAS MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	110/285 (38,6)	NA [44,35; NA]	47/134 (35,1)	NA [NA; NA]	1,16 [0,75; 1,78]	1,10 [0,83; 1,44]	3,40 [-6,50; 13,20]	0,94 [0,66; 1,33]
Europa	168/395 (42,5)	NA [40,51; NA]	62/204 (30,4)	36,99 [36,99; NA]	1,69 [1,18; 2,42]	1,40 [1,11; 1,77]	12,20 [4,20; 20,30]	1,32 [0,98; 1,78]
Rest der Welt	56/126 (44,4)	NA [7,13; NA]	36/63 (57,1)	5,58 [2,83; NA]	0,62 [0,33; 1,14]	0,79 [0,59; 1,05]	-12,20 [-27,50; 3,10]	0,71 [0,46; 1,10]
EQ-5D-VAS MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	59/156 (37,8)	NA [NA; NA]	30/84 (35,7)	NA [7,42; NA]	1,15 [0,66; 2,00]	1,09 [0,77; 1,53]	3,10 [-9,60; 15,90]	0,91 [0,58; 1,43]
≥ 2	271/645 (42,0)	NA [40,58; NA]	115/316 (36,4)	36,99 [36,99; NA]	1,27 [0,96; 1,67]	1,16 [0,97; 1,38]	5,70 [-0,90; 12,30]	1,07 [0,85; 1,33]
EQ-5D-VAS MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	262/623 (42,1)	NA [51,71; NA]	110/311 (35,4)	NA [36,99; NA]	1,34 [1,01; 1,77]	1,20 [1,00; 1,43]	7,00 [0,30; 13,60]	1,11 [0,88; 1,39]
1	72/183 (39,3)	NA [30,52; NA]	35/89 (39,3)	NA [7,46; NA]	0,96 [0,57; 1,63]	0,98 [0,71; 1,35]	-0,90 [-13,30; 11,50]	0,87 [0,57; 1,31]
EQ-5D-VAS MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	166/406 (40,9)	NA [NA; NA]	72/201 (35,8)	36,99 [36,99; NA]	1,26 [0,89; 1,79]	1,15 [0,93; 1,43]	5,50 [-2,70; 13,80]	1,14 [0,86; 1,51]
> Median	168/400 (42,0)	NA [29,47; NA]	73/200 (36,5)	NA [NA; NA]	1,24 [0,88; 1,76]	1,14 [0,92; 1,42]	5,20 [-3,10; 13,60]	0,93 [0,70; 1,23]
EQ-5D-VAS MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	233/576 (40,5)	NA [51,71; NA]	104/284 (36,6)	36,99 [36,99; NA]	1,18 [0,88; 1,58]	1,11 [0,92; 1,33]	3,90 [-2,90; 10,80]	0,97 [0,77; 1,23]
>6 Monate	101/230 (43,9)	NA [14,75; NA]	41/117 (35,0)	NA [NA; NA]	1,44 [0,91; 2,27]	1,25 [0,94; 1,67]	8,90 [-2,00; 19,80]	1,24 [0,86; 1,79]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
EQ-5D-VAS MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	18/82 (22,0)	NA [NA; NA]	14/39 (35,9)	NA [3,84; NA]	0,51 [0,22; 1,18]	0,62 [0,34; 1,11]	-13,70 [-31,30; 3,80]	0,50 [0,25; 1,03]
Nein	316/724 (43,6)	NA [29,47; NA]	131/362 (36,2)	36,99 [36,99; NA]	1,36 [1,05; 1,77]	1,21 [1,03; 1,42]	7,50 [1,30; 13,60]	1,11 [0,90; 1,36]
EQ-5D-VAS MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	281/673 (41,8)	NA [44,35; NA]	120/336 (35,7)	NA [36,99; NA]	1,29 [0,99; 1,69]	1,17 [0,99; 1,39]	6,10 [-0,30; 12,40]	1,08 [0,87; 1,34]
N1	53/133 (39,8)	NA [29,54; NA]	25/65 (38,5)	NA [6,41; NA]	1,08 [0,59; 1,96]	1,05 [0,72; 1,52]	1,80 [-12,90; 16,60]	0,87 [0,53; 1,43]
EQ-5D-VAS MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	474/806 (58,8)	10,02 [7,42; 15,05]	201/401 (50,1)	11,30 [6,47; 18,53]	1,42 [1,11; 1,80]	1,17 [1,05; 1,31]	8,60 [2,70; 14,60]	0,95 [0,80; 1,13]
EQ-5D-VAS MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: Alter								
< 65	51/106 (48,1)	52,01 [9,23; NA]	19/43 (44,2)	15,70 [5,58; NA]	1,26 [0,60; 2,62]	1,13 [0,76; 1,69]	5,50 [-12,10; 23,10]	0,78 [0,44; 1,38]
65- < 75	185/307 (60,3)	16,33 [7,39; 29,47]	82/169 (48,5)	14,78 [6,47; 18,66]	1,60 [1,09; 2,34]	1,24 [1,03; 1,49]	11,60 [2,20; 21,00]	0,94 [0,71; 1,23]
≥ 75	238/393 (60,6)	7,39 [4,70; 9,96]	100/189 (52,9)	6,64 [3,71; 18,53]	1,36 [0,96; 1,93]	1,14 [0,97; 1,34]	7,60 [-1,10; 16,30]	1,00 [0,79; 1,28]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
EQ-5D-VAS MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	308/524 (58,8)	10,12 [7,42; 17,97]	147/276 (53,3)	9,27 [4,67; 15,70]	1,24 [0,93; 1,67]	1,10 [0,96; 1,25]	5,30 [-1,90; 12,50]	0,82 [0,67; 1,00]
Schwarz	26/48 (54,2)	20,47 [5,55; NA]	9/20 (45,0)	NA [1,91; NA]	1,52 [0,49; 4,71]	1,21 [0,71; 2,06]	9,40 [-15,40; 34,20]	0,91 [0,41; 2,02]
Asiatischer Herkunft	55/93 (59,1)	7,33 [2,79; 18,37]	19/47 (40,4)	18,50 [8,35; NA]	2,30 [1,08; 4,88]	1,50 [1,01; 2,22]	19,90 [2,50; 37,30]	1,60 [0,91; 2,82]
andere Herkunft	85/141 (60,3)	10,22 [3,42; 25,89]	26/58 (44,8)	18,59 [4,63; NA]	1,79 [0,96; 3,33]	1,33 [0,96; 1,83]	14,60 [-0,80; 29,90]	1,21 [0,77; 1,91]
EQ-5D-VAS MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	174/285 (61,1)	7,56 [5,62; 14,78]	64/134 (47,8)	18,59 [5,52; NA]	1,74 [1,15; 2,65]	1,29 [1,05; 1,57]	13,60 [3,40; 23,80]	1,06 [0,79; 1,42]
Europa	230/395 (58,2)	12,98 [7,92; 25,79]	109/204 (53,4)	8,25 [4,14; 16,26]	1,21 [0,86; 1,70]	1,09 [0,93; 1,27]	4,60 [-3,80; 13,00]	0,82 [0,65; 1,04]
Rest der Welt	70/126 (55,6)	7,49 [3,71; 49,25]	28/63 (44,4)	16,69 [6,47; NA]	1,53 [0,82; 2,84]	1,23 [0,90; 1,70]	10,40 [-4,70; 25,50]	1,15 [0,72; 1,82]
EQ-5D-VAS MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	97/156 (62,2)	7,46 [4,57; 12,42]	43/84 (51,2)	12,03 [2,56; NA]	1,55 [0,92; 2,64]	1,22 [0,95; 1,56]	11,10 [-2,20; 24,50]	1,03 [0,71; 1,49]
≥ 2	376/645 (58,3)	10,22 [7,42; 18,76]	157/316 (49,7)	11,93 [6,47; 18,66]	1,41 [1,08; 1,85]	1,17 [1,03; 1,33]	8,50 [1,80; 15,20]	0,95 [0,78; 1,15]
EQ-5D-VAS MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	353/623 (56,7)	14,75 [9,00; 29,50]	156/311 (50,2)	14,78 [6,47; 18,59]	1,28 [0,97; 1,69]	1,12 [0,98; 1,28]	6,10 [-0,60; 12,90]	0,89 [0,73; 1,08]
1	121/183 (66,1)	6,34 [3,71; 9,23]	45/89 (50,6)	11,14 [2,79; 25,79]	2,01 [1,19; 3,39]	1,33 [1,06; 1,69]	16,70 [4,20; 29,20]	1,21 [0,84; 1,73]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
EQ-5D-VAS MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	234/406 (57,6)	11,11 [7,42; 29,47]	105/201 (52,2)	15,70 [5,58; 18,59]	1,22 [0,87; 1,72]	1,09 [0,93; 1,28]	4,90 [-3,50; 13,30]	0,89 [0,70; 1,14]
> Median	240/400 (60,0)	8,35 [5,58; 14,78]	96/200 (48,0)	11,20 [5,32; 25,79]	1,60 [1,14; 2,26]	1,24 [1,05; 1,47]	11,60 [3,10; 20,00]	1,00 [0,78; 1,27]
EQ-5D-VAS MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	340/576 (59,0)	9,23 [6,50; 14,78]	141/284 (49,6)	11,93 [6,64; 18,59]	1,46 [1,09; 1,94]	1,19 [1,04; 1,36]	9,30 [2,20; 16,30]	0,96 [0,79; 1,18]
>6 Monate	134/230 (58,3)	14,62 [7,42; 36,76]	60/117 (51,3)	9,66 [3,75; NA]	1,32 [0,85; 2,07]	1,14 [0,92; 1,40]	7,00 [-4,10; 18,00]	0,93 [0,68; 1,27]
EQ-5D-VAS MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	53/82 (64,6)	5,58 [2,79; 14,85]	20/39 (51,3)	14,78 [2,00; NA]	1,68 [0,78; 3,65]	1,25 [0,88; 1,77]	12,70 [-6,20; 31,50]	1,05 [0,62; 1,80]
Nein	421/724 (58,1)	10,22 [7,46; 17,45]	181/362 (50,0)	11,30 [6,47; 18,53]	1,39 [1,08; 1,79]	1,16 [1,03; 1,31]	8,20 [1,90; 14,40]	0,94 [0,79; 1,13]
EQ-5D-VAS MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	396/673 (58,8)	10,15 [7,42; 17,97]	175/336 (52,1)	11,14 [5,58; 18,53]	1,32 [1,01; 1,71]	1,13 [1,00; 1,27]	6,80 [0,20; 13,30]	0,91 [0,76; 1,09]
N1	78/133 (58,6)	8,38 [3,78; 14,85]	26/65 (40,0)	16,26 [4,11; NA]	2,11 [1,14; 3,89]	1,45 [1,04; 2,02]	18,10 [3,70; 32,60]	1,25 [0,79; 1,97]
EQ-5D-VAS MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	447/806 (55,5)	14,75 [9,96; 25,79]	191/401 (47,6)	15,70 [9,27; 22,11]	1,37 [1,07; 1,74]	1,16 [1,03; 1,31]	7,80 [1,80; 13,80]	0,93 [0,78; 1,10]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
EQ-5D-VAS MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: Alter								
< 65	45/106 (42,5)	NA [14,78; NA]	15/43 (34,9)	22,11 [9,27; NA]	1,31 [0,62; 2,76]	1,18 [0,74; 1,89]	6,50 [-11,00; 23,90]	0,84 [0,45; 1,55]
65- < 75	171/307 (55,7)	23,95 [11,01; 33,22]	78/169 (46,2)	16,26 [8,35; NA]	1,48 [1,01; 2,16]	1,21 [1,00; 1,47]	9,70 [0,30; 19,10]	0,90 [0,68; 1,18]
≥ 75	231/393 (58,8)	8,41 [6,41; 11,14]	98/189 (51,9)	7,62 [4,14; 20,27]	1,32 [0,93; 1,87]	1,13 [0,96; 1,34]	6,90 [-1,80; 15,60]	0,96 [0,75; 1,22]
EQ-5D-VAS MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	289/524 (55,2)	16,59 [9,27; 29,50]	137/276 (49,6)	11,30 [5,58; 18,66]	1,24 [0,93; 1,67]	1,11 [0,96; 1,28]	5,40 [-1,90; 12,70]	0,82 [0,66; 1,01]
Schwarz	23/48 (47,9)	44,26 [6,60; NA]	9/20 (45,0)	NA [1,91; NA]	1,13 [0,36; 3,53]	1,06 [0,62; 1,83]	2,70 [-21,90; 27,30]	0,82 [0,36; 1,85]
Asiatischer Herkunft	50/93 (53,8)	10,15 [3,71; 49,25]	19/47 (40,4)	18,50 [8,35; 33,08]	1,85 [0,89; 3,86]	1,38 [0,93; 2,07]	15,30 [-2,50; 33,10]	1,46 [0,83; 2,58]
andere Herkunft	85/141 (60,3)	11,07 [5,55; 25,89]	26/58 (44,8)	18,59 [4,63; NA]	1,79 [0,96; 3,33]	1,33 [0,96; 1,83]	14,60 [-0,80; 29,90]	1,17 [0,74; 1,84]
EQ-5D-VAS MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	158/285 (55,4)	11,27 [7,56; 33,15]	58/134 (43,3)	22,18 [9,27; NA]	1,66 [1,10; 2,51]	1,29 [1,04; 1,62]	12,70 [2,40; 22,90]	1,06 [0,77; 1,44]
Europa	224/395 (56,7)	15,05 [9,23; 29,47]	105/204 (51,5)	11,14 [4,67; 20,27]	1,22 [0,87; 1,72]	1,10 [0,94; 1,29]	5,00 [-3,40; 13,40]	0,81 [0,64; 1,03]
Rest der Welt	65/126 (51,6)	11,07 [4,57; 52,01]	28/63 (44,4)	16,69 [6,47; NA]	1,32 [0,72; 2,44]	1,16 [0,83; 1,60]	7,00 [-8,30; 22,30]	1,08 [0,68; 1,71]
EQ-5D-VAS MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	90/156 (57,7)	9,00 [5,88; 33,08]	41/84 (48,8)	12,03 [2,76; NA]	1,42 [0,84; 2,41]	1,19 [0,91; 1,55]	9,10 [-4,40; 22,60]	0,98 [0,67; 1,43]
≥ 2	356/645 (55,2)	16,33 [10,15; 29,24]	149/316 (47,2)	16,26 [8,35; 22,11]	1,38 [1,05; 1,80]	1,17 [1,02; 1,34]	8,00 [1,30; 14,70]	0,93 [0,76; 1,13]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
EQ-5D-VAS MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	331/623 (53,1)	23,95 [11,11; 33,48]	150/311 (48,2)	15,70 [8,25; 20,27]	1,21 [0,92; 1,59]	1,10 [0,96; 1,26]	4,70 [-2,10; 11,50]	0,85 [0,69; 1,04]
1	116/183 (63,4)	7,49 [3,81; 11,01]	41/89 (46,1)	11,30 [4,17; NA]	2,08 [1,24; 3,50]	1,39 [1,08; 1,79]	18,00 [5,40; 30,50]	1,22 [0,84; 1,77]
EQ-5D-VAS MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	217/406 (53,4)	22,11 [10,22; 36,76]	100/201 (49,8)	16,26 [7,62; 22,11]	1,15 [0,82; 1,62]	1,07 [0,91; 1,27]	3,60 [-4,90; 12,10]	0,86 [0,67; 1,10]
> Median	230/400 (57,5)	10,35 [7,42; 18,43]	91/200 (45,5)	14,85 [5,52; NA]	1,59 [1,13; 2,25]	1,25 [1,05; 1,49]	11,50 [3,00; 19,90]	0,98 [0,76; 1,26]
EQ-5D-VAS MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	316/576 (54,9)	13,40 [9,23; 25,79]	133/284 (46,8)	16,69 [8,35; 22,18]	1,38 [1,04; 1,83]	1,17 [1,01; 1,35]	8,00 [0,90; 15,10]	0,92 [0,75; 1,14]
>6 Monate	131/230 (57,0)	16,59 [8,31; 36,83]	58/117 (49,6)	12,88 [5,32; NA]	1,34 [0,86; 2,08]	1,15 [0,93; 1,43]	7,40 [-3,80; 18,50]	0,93 [0,68; 1,29]
EQ-5D-VAS MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	49/82 (59,8)	7,39 [2,92; 33,45]	18/39 (46,2)	22,41 [2,04; NA]	1,67 [0,79; 3,54]	1,29 [0,87; 1,90]	13,20 [-6,10; 32,50]	1,11 [0,63; 1,96]
Nein	398/724 (55,0)	16,53 [10,15; 29,24]	173/362 (47,8)	14,85 [8,25; 20,27]	1,34 [1,04; 1,72]	1,15 [1,01; 1,31]	7,20 [0,90; 13,50]	0,91 [0,75; 1,09]
EQ-5D-VAS MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	371/673 (55,1)	16,59 [10,02; 29,47]	168/336 (50,0)	12,88 [6,47; 20,27]	1,23 [0,95; 1,60]	1,10 [0,97; 1,25]	5,10 [-1,40; 11,70]	0,86 [0,72; 1,04]
N1	76/133 (57,1)	11,01 [4,70; 18,37]	23/65 (35,4)	NA [11,20; NA]	2,39 [1,30; 4,39]	1,61 [1,12; 2,31]	21,50 [7,10; 35,90]	1,40 [0,87; 2,27]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 5: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Morbidität - PFS2

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c
PFS2, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	307/806 (38,1)	55,49 [52,80; 61,17]	181/401 (45,1)	41,17 [37,75; 45,67]	0,57 [0,47; 0,68]
PFS2, Subgruppe: Alter					
< 65	26/106 (24,5)	NA [58,58; NA]	20/43 (46,5)	31,41 [21,03; 53,26]	0,20 [0,11; 0,38]
65- < 75	123/307 (40,1)	54,80 [51,61; NA]	70/169 (41,4)	45,67 [39,46; 54,08]	0,67 [0,49; 0,90]
≥ 75	158/393 (40,2)	52,96 [47,70; 59,56]	91/189 (48,1)	39,29 [32,39; 45,21]	0,60 [0,46; 0,78]
PFS2, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	206/524 (39,3)	54,80 [52,07; 59,93]	125/276 (45,3)	39,33 [34,69; 45,21]	0,56 [0,45; 0,70]
Schwarz	14/48 (29,2)	NA [49,97; NA]	8/20 (40,0)	40,74 [37,81; 53,26]	0,52 [0,20; 1,32]
Asiatischer Herkunft	31/93 (33,3)	52,96 [44,58; NA]	19/47 (40,4)	48,56 [30,36; NA]	0,67 [0,37; 1,21]
andere Herkunft	56/141 (39,7)	66,10 [45,37; NA]	29/58 (50,0)	44,68 [35,81; 52,01]	0,57 [0,36; 0,92]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c
PFS2, Subgruppe: Region					
Nordamerika	116/285 (40,7)	52,80 [49,97; 58,58]	59/134 (44,0)	41,36 [36,53; 48,00]	0,63 [0,46; 0,87]
Europa	144/395 (36,5)	61,73 [53,62; NA]	96/204 (47,1)	39,95 [34,79; 48,46]	0,50 [0,39; 0,65]
Rest der Welt	47/126 (37,3)	52,96 [50,59; NA]	26/63 (41,3)	44,48 [31,41; NA]	0,66 [0,40; 1,09]
PFS2, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien					
1	59/156 (37,8)	52,99 [45,01; NA]	38/84 (45,2)	41,36 [31,97; 46,62]	0,57 [0,37; 0,86]
≥ 2	246/645 (38,1)	57,17 [52,80; 66,10]	143/316 (45,3)	40,77 [36,53; 48,46]	0,57 [0,47; 0,71]
Unbekannt	2/5 (40,0)	NA [18,20; NA]	/	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PFS2, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline					
0	208/623 (33,4)	59,93 [55,49; NA]	131/311 (42,1)	43,80 [39,33; 49,31]	0,52 [0,41; 0,64]
1	99/183 (54,1)	42,41 [37,29; 48,30]	50/89 (56,2)	35,84 [27,11; 41,36]	0,69 [0,49; 0,98]
Unbekannt	/	NA [NA; NA]	/	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PFS2, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline					
≤ Median	119/406 (29,3)	61,73 [57,17; NA]	82/201 (40,8)	45,67 [39,92; 53,85]	0,47 [0,35; 0,63]
> Median	188/400 (47,0)	48,62 [44,85; 53,65]	99/200 (49,5)	37,68 [29,70; 43,80]	0,62 [0,49; 0,80]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c
PFS2, Subgruppe: PSADT					
≤6 Monate	237/576 (41,1)	52,99 [49,84; 59,56]	134/284 (47,2)	39,82 [35,81; 45,21]	0,60 [0,48; 0,74]
>6 Monate	70/230 (30,4)	61,17 [54,18; NA]	47/117 (40,2)	44,48 [37,68; 54,08]	0,47 [0,32; 0,69]
PFS2, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen					
Ja	32/82 (39,0)	57,82 [46,03; NA]	18/39 (46,2)	44,68 [33,54; 59,89]	0,53 [0,29; 0,97]
Nein	275/724 (38,0)	55,49 [52,80; 66,10]	163/362 (45,0)	40,12 [36,53; 45,67]	0,57 [0,47; 0,69]
PFS2, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung					
N0	254/673 (37,7)	57,17 [52,99; 61,73]	151/336 (44,9)	41,46 [38,73; 46,88]	0,59 [0,48; 0,72]
N1	53/133 (39,8)	52,96 [46,39; NA]	30/65 (46,2)	34,99 [23,98; 48,56]	0,46 [0,29; 0,72]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht					
a: ITT-Population					
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode					
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)					
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.					

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

3. Detailtabellen Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P

Tabelle (Anhang) 6: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P – PWB, SFWB, EWB, FWB und PCS

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	218/806 (27,0)	NA [NA; NA]	90/401 (22,4)	NA [NA; NA]	1,28 [0,97; 1,69]	1,21 [0,97; 1,50]	4,70 [-0,50; 9,80]	1,09 [0,85; 1,40]
FACT-P PWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Alter								
< 65	35/106 (33,0)	NA [NA; NA]	9/43 (20,9)	NA [NA; NA]	1,73 [0,75; 3,97]	1,50 [0,80; 2,80]	11,00 [-4,70; 26,70]	1,25 [0,58; 2,68]
65- < 75	81/307 (26,4)	NA [NA; NA]	24/169 (14,2)	NA [NA; NA]	2,13 [1,29; 3,53]	1,84 [1,21; 2,82]	11,90 [4,60; 19,10]	1,74 [1,10; 2,76]
≥ 75	102/393 (26,0)	NA [NA; NA]	57/189 (30,2)	NA [NA; NA]	0,83 [0,56; 1,21]	0,87 [0,66; 1,15]	-4,00 [-11,90; 4,00]	0,76 [0,55; 1,06]
FACT-P PWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	143/524 (27,3)	NA [NA; NA]	60/276 (21,7)	NA [NA; NA]	1,34 [0,95; 1,89]	1,25 [0,96; 1,64]	5,50 [-0,70; 11,70]	1,08 [0,79; 1,47]
Schwarz	17/48 (35,4)	NA [12,88; NA]	7/20 (35,0)	NA [4,63; NA]	1,18 [0,39; 3,60]	1,11 [0,54; 2,30]	3,80 [-21,30; 28,90]	1,18 [0,48; 2,88]
Asiatischer Herkunft	21/93 (22,6)	NA [NA; NA]	10/47 (21,3)	NA [NA; NA]	1,05 [0,44; 2,48]	1,03 [0,54; 1,99]	0,80 [-14,30; 15,90]	1,00 [0,46; 2,16]
andere Herkunft	37/141 (26,2)	NA [NA; NA]	13/58 (22,4)	NA [NA; NA]	1,21 [0,59; 2,52]	1,16 [0,67; 2,00]	3,60 [-9,50; 16,60]	1,11 [0,59; 2,11]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	75/285 (26,3)	NA [NA; NA]	31/134 (23,1)	NA [NA; NA]	1,15 [0,71; 1,85]	1,11 [0,77; 1,60]	2,60 [-6,20; 11,50]	0,97 [0,63; 1,49]
Europa	116/395 (29,4)	NA [NA; NA]	42/204 (20,6)	NA [NA; NA]	1,57 [1,05; 2,36]	1,41 [1,03; 1,92]	8,40 [1,30; 15,60]	1,30 [0,91; 1,86]
Rest der Welt	27/126 (21,4)	NA [NA; NA]	17/63 (27,0)	NA [NA; NA]	0,73 [0,36; 1,48]	0,79 [0,47; 1,34]	-5,70 [-19,10; 7,60]	0,76 [0,41; 1,41]
FACT-P PWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	36/156 (23,1)	NA [55,39; NA]	16/84 (19,0)	NA [NA; NA]	1,29 [0,67; 2,49]	1,23 [0,73; 2,06]	4,30 [-6,50; 15,10]	0,93 [0,51; 1,72]
≥ 2	182/645 (28,2)	NA [NA; NA]	74/316 (23,4)	NA [NA; NA]	1,29 [0,94; 1,75]	1,21 [0,95; 1,53]	4,90 [-1,00; 10,80]	1,12 [0,85; 1,48]
FACT-P PWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	147/623 (23,6)	NA [NA; NA]	59/311 (19,0)	NA [NA; NA]	1,33 [0,95; 1,86]	1,25 [0,95; 1,64]	4,80 [-0,70; 10,30]	1,12 [0,82; 1,52]
1	71/183 (38,8)	NA [22,34; NA]	31/89 (34,8)	NA [12,95; NA]	1,23 [0,72; 2,08]	1,14 [0,80; 1,62]	4,80 [-7,50; 17,20]	1,06 [0,69; 1,64]
FACT-P PWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	100/406 (24,6)	NA [NA; NA]	38/201 (18,9)	NA [NA; NA]	1,41 [0,93; 2,14]	1,31 [0,94; 1,81]	5,90 [-1,00; 12,90]	1,27 [0,87; 1,86]
> Median	118/400 (29,5)	NA [NA; NA]	52/200 (26,0)	NA [NA; NA]	1,15 [0,78; 1,69]	1,11 [0,83; 1,47]	2,80 [-4,80; 10,30]	0,94 [0,67; 1,31]
FACT-P PWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	143/576 (24,8)	NA [NA; NA]	68/284 (23,9)	NA [NA; NA]	1,05 [0,75; 1,47]	1,04 [0,81; 1,33]	0,90 [-5,20; 7,00]	0,91 [0,68; 1,22]
>6 Monate	75/230 (32,6)	NA [55,39; NA]	22/117 (18,8)	NA [NA; NA]	2,05 [1,20; 3,48]	1,73 [1,14; 2,65]	13,80 [4,40; 23,30]	1,67 [1,03; 2,70]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	17/82 (20,7)	NA [NA; NA]	7/39 (17,9)	NA [NA; NA]	1,20 [0,45; 3,18]	1,16 [0,53; 2,56]	2,90 [-12,10; 17,80]	0,93 [0,38; 2,30]
Nein	201/724 (27,8)	NA [NA; NA]	83/362 (22,9)	NA [NA; NA]	1,29 [0,96; 1,73]	1,21 [0,97; 1,51]	4,80 [-0,60; 10,30]	1,11 [0,85; 1,43]
FACT-P PWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	179/673 (26,6)	NA [NA; NA]	74/336 (22,0)	NA [NA; NA]	1,29 [0,94; 1,75]	1,21 [0,95; 1,53]	4,60 [-0,90; 10,10]	1,14 [0,87; 1,50]
N1	39/133 (29,3)	NA [55,39; NA]	16/65 (24,6)	NA [22,14; NA]	1,26 [0,66; 2,41]	1,20 [0,72; 2,00]	4,90 [-8,60; 18,50]	0,87 [0,48; 1,61]
FACT-P SFWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	393/806 (48,8)	31,41 [11,07; 55,20]	177/401 (44,1)	18,89 [8,77; NA]	1,21 [0,95; 1,54]	1,11 [0,97; 1,26]	4,70 [-1,20; 10,60]	1,05 [0,88; 1,26]
FACT-P SFWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Alter								
< 65	48/106 (45,3)	NA [5,58; NA]	16/43 (37,2)	14,85 [5,03; NA]	1,31 [0,62; 2,76]	1,17 [0,76; 1,79]	6,30 [-11,00; 23,70]	1,20 [0,66; 2,16]
65- < 75	143/307 (46,6)	44,19 [18,43; NA]	69/169 (40,8)	26,05 [11,14; NA]	1,25 [0,86; 1,84]	1,14 [0,91; 1,42]	5,60 [-3,80; 14,90]	1,02 [0,76; 1,38]
≥ 75	202/393 (51,4)	10,88 [4,73; 47,97]	92/189 (48,7)	11,11 [5,62; NA]	1,10 [0,78; 1,57]	1,05 [0,88; 1,25]	2,40 [-6,20; 11,10]	1,03 [0,80; 1,33]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P SFWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	246/524 (46,9)	44,19 [18,43; NA]	110/276 (39,9)	26,05 [12,91; NA]	1,35 [1,00; 1,81]	1,18 [1,00; 1,40]	7,20 [0,10; 14,40]	1,11 [0,88; 1,40]
Schwarz	25/48 (52,1)	5,58 [1,97; NA]	15/20 (75,0)	1,96 [0,99; 7,46]	0,43 [0,14; 1,35]	0,73 [0,50; 1,08]	-19,70 [-44,20; 4,80]	0,64 [0,33; 1,23]
Asiatischer Herkunft	52/93 (55,9)	5,62 [2,79; 51,55]	24/47 (51,1)	11,14 [3,65; NA]	1,26 [0,62; 2,54]	1,12 [0,79; 1,60]	6,10 [-12,40; 24,70]	1,29 [0,77; 2,17]
andere Herkunft	70/141 (49,6)	22,14 [4,63; NA]	28/58 (48,3)	18,46 [3,94; NA]	1,07 [0,58; 2,00]	1,04 [0,76; 1,42]	1,80 [-13,50; 17,10]	1,00 [0,63; 1,56]
FACT-P SFWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	129/285 (45,3)	55,20 [11,11; NA]	61/134 (45,5)	24,51 [4,63; NA]	1,00 [0,66; 1,52]	1,00 [0,80; 1,25]	0,10 [-10,20; 10,30]	0,95 [0,69; 1,30]
Europa	199/395 (50,4)	25,82 [8,38; NA]	86/204 (42,2)	18,89 [11,11; NA]	1,39 [0,98; 1,96]	1,19 [0,99; 1,43]	7,90 [-0,40; 16,30]	1,10 [0,85; 1,43]
Rest der Welt	65/126 (51,6)	9,27 [3,71; NA]	30/63 (47,6)	11,14 [4,57; NA]	1,15 [0,64; 2,10]	1,08 [0,78; 1,49]	3,80 [-12,00; 19,50]	1,20 [0,76; 1,88]
FACT-P SFWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	73/156 (46,8)	NA [9,17; NA]	40/84 (47,6)	8,77 [3,88; NA]	1,02 [0,60; 1,75]	1,01 [0,77; 1,34]	0,60 [-12,70; 13,80]	0,88 [0,59; 1,32]
≥ 2	316/645 (49,0)	26,25 [9,27; 55,20]	137/316 (43,4)	24,51 [11,14; NA]	1,26 [0,96; 1,66]	1,13 [0,98; 1,31]	5,70 [-1,00; 12,40]	1,11 [0,90; 1,36]
FACT-P SFWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	301/623 (48,3)	36,83 [11,14; NA]	138/311 (44,4)	18,46 [8,77; NA]	1,18 [0,90; 1,56]	1,09 [0,94; 1,27]	4,20 [-2,60; 10,90]	1,02 [0,83; 1,26]
1	92/183 (50,3)	17,22 [3,78; NA]	39/89 (43,8)	24,51 [5,58; NA]	1,26 [0,76; 2,10]	1,13 [0,86; 1,49]	5,80 [-6,90; 18,60]	1,14 [0,77; 1,68]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P SFWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	202/406 (49,8)	18,43 [6,54; NA]	91/201 (45,3)	NA [5,58; NA]	1,22 [0,87; 1,73]	1,11 [0,93; 1,33]	5,00 [-3,50; 13,40]	1,12 [0,87; 1,45]
> Median	191/400 (47,8)	44,19 [10,25; NA]	86/200 (43,0)	18,46 [8,64; NA]	1,19 [0,84; 1,67]	1,10 [0,91; 1,33]	4,20 [-4,20; 12,60]	0,98 [0,75; 1,28]
FACT-P SFWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	272/576 (47,2)	47,97 [11,17; NA]	116/284 (40,8)	26,05 [12,91; NA]	1,30 [0,98; 1,74]	1,16 [0,98; 1,37]	6,50 [-0,50; 13,50]	1,10 [0,88; 1,37]
>6 Monate	121/230 (52,6)	11,20 [4,67; 44,19]	61/117 (52,1)	7,46 [3,78; NA]	1,01 [0,65; 1,59]	1,01 [0,82; 1,24]	0,30 [-10,70; 11,40]	0,97 [0,70; 1,33]
FACT-P SFWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	38/82 (46,3)	51,55 [4,73; NA]	15/39 (38,5)	24,51 [8,64; NA]	1,43 [0,65; 3,15]	1,22 [0,77; 1,94]	8,50 [-9,90; 27,00]	1,16 [0,63; 2,14]
Nein	355/724 (49,0)	25,82 [10,25; NA]	162/362 (44,8)	18,46 [8,31; NA]	1,19 [0,92; 1,53]	1,10 [0,96; 1,25]	4,30 [-2,00; 10,50]	1,04 [0,86; 1,26]
FACT-P SFWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	336/673 (49,9)	22,14 [9,17; 47,97]	152/336 (45,2)	18,46 [8,31; NA]	1,21 [0,93; 1,58]	1,10 [0,96; 1,27]	4,70 [-1,80; 11,20]	1,06 [0,87; 1,29]
N1	57/133 (42,9)	NA [10,25; NA]	25/65 (38,5)	NA [8,31; NA]	1,21 [0,66; 2,23]	1,12 [0,78; 1,61]	4,60 [-9,80; 19,00]	1,00 [0,62; 1,61]
FACT-P EWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	435/806 (54,0)	9,17 [5,65; 18,40]	191/401 (47,6)	11,07 [5,62; NA]	1,29 [1,01; 1,64]	1,13 [1,00; 1,28]	6,30 [0,40; 12,30]	1,02 [0,86; 1,22]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P EWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Alter								
< 65	64/106 (60,4)	6,50 [3,71; 25,89]	24/43 (55,8)	4,70 [2,83; NA]	1,18 [0,57; 2,44]	1,07 [0,79; 1,47]	4,20 [-13,80; 22,10]	0,89 [0,54; 1,46]
65- < 75	169/307 (55,0)	11,17 [5,49; 23,98]	72/169 (42,6)	NA [7,42; NA]	1,65 [1,13; 2,41]	1,29 [1,05; 1,59]	12,50 [3,10; 21,80]	1,21 [0,92; 1,61]
≥ 75	202/393 (51,4)	10,15 [4,70; 29,41]	95/189 (50,3)	7,42 [2,89; NA]	1,02 [0,72; 1,43]	1,01 [0,85; 1,20]	0,40 [-8,40; 9,20]	0,87 [0,68; 1,12]
FACT-P EWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	276/524 (52,7)	9,66 [5,55; 25,86]	126/276 (45,7)	22,08 [5,55; NA]	1,33 [0,99; 1,79]	1,16 [0,99; 1,35]	7,10 [-0,10; 14,40]	1,01 [0,82; 1,26]
Schwarz	26/48 (54,2)	5,55 [2,83; NA]	10/20 (50,0)	18,43 [0,95; NA]	1,05 [0,35; 3,18]	1,02 [0,62; 1,67]	1,10 [-24,10; 26,30]	0,88 [0,41; 1,89]
Asiatischer Herkunft	47/93 (50,5)	25,89 [2,86; NA]	25/47 (53,2)	7,33 [1,97; NA]	1,05 [0,52; 2,12]	1,02 [0,71; 1,47]	1,20 [-17,30; 19,70]	1,03 [0,61; 1,74]
andere Herkunft	86/141 (61,0)	6,54 [2,92; 14,92]	30/58 (51,7)	7,62 [2,86; NA]	1,46 [0,80; 2,69]	1,19 [0,89; 1,59]	9,80 [-5,90; 25,50]	1,16 [0,75; 1,78]
FACT-P EWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	150/285 (52,6)	8,41 [5,29; 33,41]	64/134 (47,8)	11,07 [3,75; NA]	1,23 [0,81; 1,86]	1,11 [0,90; 1,37]	5,20 [-5,10; 15,40]	0,98 [0,73; 1,32]
Europa	222/395 (56,2)	8,44 [4,73; 18,59]	94/204 (46,1)	22,08 [5,65; NA]	1,49 [1,06; 2,10]	1,22 [1,02; 1,45]	10,00 [1,60; 18,50]	1,10 [0,86; 1,41]
Rest der Welt	63/126 (50,0)	11,96 [3,75; NA]	33/63 (52,4)	5,62 [2,73; NA]	0,99 [0,54; 1,81]	0,99 [0,73; 1,35]	-0,40 [-15,90; 15,10]	0,97 [0,62; 1,51]
FACT-P EWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	84/156 (53,8)	10,15 [4,60; NA]	37/84 (44,0)	12,95 [4,63; NA]	1,54 [0,89; 2,68]	1,24 [0,94; 1,63]	10,30 [-2,60; 23,20]	1,15 [0,78; 1,71]
≥ 2	348/645 (54,0)	8,44 [5,55; 18,46]	154/316 (48,7)	8,18 [5,55; NA]	1,23 [0,94; 1,61]	1,11 [0,97; 1,26]	5,20 [-1,60; 11,90]	1,00 [0,83; 1,22]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P EWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	342/623 (54,9)	8,44 [5,49; 14,85]	158/311 (50,8)	7,42 [4,63; 22,08]	1,18 [0,90; 1,55]	1,08 [0,95; 1,23]	4,10 [-2,70; 11,00]	1,00 [0,82; 1,21]
1	93/183 (50,8)	18,46 [5,65; 44,19]	33/89 (37,1)	NA [7,42; NA]	1,74 [1,03; 2,95]	1,37 [1,00; 1,88]	13,50 [1,10; 26,00]	1,24 [0,82; 1,87]
FACT-P EWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	210/406 (51,7)	18,46 [7,46; 36,93]	102/201 (50,7)	7,62 [3,81; NA]	1,05 [0,75; 1,48]	1,02 [0,87; 1,21]	1,20 [-7,30; 9,80]	0,91 [0,71; 1,16]
> Median	225/400 (56,3)	6,54 [3,81; 10,15]	89/200 (44,5)	18,43 [5,62; NA]	1,60 [1,14; 2,25]	1,26 [1,06; 1,51]	11,70 [3,30; 20,20]	1,18 [0,92; 1,52]
FACT-P EWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	311/576 (54,0)	9,23 [5,52; 18,59]	122/284 (43,0)	NA [7,42; NA]	1,56 [1,17; 2,07]	1,26 [1,08; 1,47]	11,00 [4,00; 18,10]	1,19 [0,96; 1,47]
>6 Monate	124/230 (53,9)	8,35 [4,63; 33,31]	69/117 (59,0)	2,86 [1,87; 22,08]	0,81 [0,52; 1,27]	0,91 [0,75; 1,11]	-5,10 [-16,10; 5,90]	0,74 [0,55; 1,01]
FACT-P EWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	40/82 (48,8)	25,86 [2,86; NA]	21/39 (53,8)	5,58 [1,91; NA]	0,82 [0,38; 1,75]	0,90 [0,62; 1,31]	-5,10 [-24,30; 14,00]	0,80 [0,46; 1,37]
Nein	395/724 (54,6)	8,44 [5,55; 14,92]	170/362 (47,0)	11,07 [5,62; NA]	1,36 [1,05; 1,75]	1,16 [1,02; 1,32]	7,60 [1,30; 13,90]	1,05 [0,88; 1,27]
FACT-P EWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	354/673 (52,6)	11,07 [6,57; 25,79]	162/336 (48,2)	11,07 [5,62; NA]	1,19 [0,92; 1,55]	1,09 [0,96; 1,25]	4,40 [-2,10; 11,00]	0,99 [0,82; 1,20]
N1	81/133 (60,9)	4,73 [3,75; 14,69]	29/65 (44,6)	9,27 [3,78; NA]	1,93 [1,06; 3,53]	1,37 [1,01; 1,85]	16,30 [1,60; 30,90]	1,19 [0,77; 1,84]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P FWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	371/806 (46,0)	55,33 [18,53; NA]	163/401 (40,6)	NA [20,30; NA]	1,25 [0,98; 1,59]	1,13 [0,98; 1,30]	5,40 [-0,50; 11,30]	1,05 [0,87; 1,26]
FACT-P FWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Alter								
< 65	43/106 (40,6)	NA [20,17; NA]	20/43 (46,5)	9,27 [2,86; NA]	0,77 [0,37; 1,60]	0,87 [0,59; 1,27]	-6,30 [-24,00; 11,30]	0,68 [0,39; 1,19]
65- < 75	147/307 (47,9)	43,99 [10,19; NA]	64/169 (37,9)	NA [13,04; NA]	1,50 [1,02; 2,21]	1,26 [1,00; 1,59]	9,90 [0,70; 19,20]	1,21 [0,90; 1,64]
≥ 75	181/393 (46,1)	38,05 [11,11; NA]	79/189 (41,8)	NA [5,72; NA]	1,17 [0,82; 1,67]	1,09 [0,89; 1,33]	3,80 [-4,80; 12,40]	0,99 [0,75; 1,30]
FACT-P FWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	225/524 (42,9)	NA [36,17; NA]	109/276 (39,5)	NA [13,04; NA]	1,17 [0,87; 1,58]	1,10 [0,92; 1,31]	3,80 [-3,30; 10,90]	0,95 [0,75; 1,20]
Schwarz	22/48 (45,8)	55,33 [2,79; NA]	9/20 (45,0)	NA [1,02; NA]	0,92 [0,32; 2,70]	0,96 [0,52; 1,76]	-1,90 [-28,00; 24,20]	0,77 [0,34; 1,75]
Asiatischer Herkunft	50/93 (53,8)	3,65 [2,76; NA]	26/47 (55,3)	4,76 [2,79; NA]	1,02 [0,50; 2,09]	1,01 [0,72; 1,42]	0,50 [-17,60; 18,70]	1,18 [0,70; 1,98]
andere Herkunft	74/141 (52,5)	12,88 [4,63; NA]	19/58 (32,8)	NA [20,30; NA]	2,18 [1,13; 4,22]	1,53 [1,04; 2,27]	17,90 [3,40; 32,40]	1,53 [0,91; 2,58]
FACT-P FWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	116/285 (40,7)	NA [33,38; NA]	55/134 (41,0)	NA [6,41; NA]	0,97 [0,64; 1,47]	0,98 [0,77; 1,25]	-0,80 [-11,00; 9,30]	0,84 [0,61; 1,17]
Europa	194/395 (49,1)	25,89 [10,78; NA]	77/204 (37,7)	NA [20,30; NA]	1,58 [1,11; 2,24]	1,29 [1,05; 1,58]	11,00 [2,80; 19,20]	1,21 [0,92; 1,58]
Rest der Welt	61/126 (48,4)	21,65 [3,65; NA]	31/63 (49,2)	10,38 [2,79; NA]	1,03 [0,56; 1,88]	1,01 [0,73; 1,41]	0,70 [-14,90; 16,30]	1,03 [0,65; 1,62]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P FWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	62/156 (39,7)	NA [29,60; NA]	32/84 (38,1)	NA [6,57; NA]	1,07 [0,63; 1,82]	1,05 [0,75; 1,47]	1,80 [-11,60; 15,20]	0,94 [0,60; 1,45]
≥ 2	306/645 (47,4)	33,38 [14,32; NA]	131/316 (41,5)	NA [13,04; NA]	1,27 [0,97; 1,67]	1,14 [0,98; 1,33]	5,90 [-0,70; 12,50]	1,06 [0,86; 1,31]
FACT-P FWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	281/623 (45,1)	55,33 [25,86; NA]	125/311 (40,2)	NA [13,04; NA]	1,22 [0,92; 1,61]	1,12 [0,95; 1,31]	4,80 [-1,90; 11,60]	1,03 [0,83; 1,27]
1	90/183 (49,2)	14,32 [6,54; NA]	38/89 (42,7)	NA [3,68; NA]	1,23 [0,73; 2,07]	1,12 [0,84; 1,48]	5,00 [-7,50; 17,50]	1,10 [0,74; 1,62]
FACT-P FWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	182/406 (44,8)	55,33 [20,17; NA]	86/201 (42,8)	NA [7,36; NA]	1,09 [0,77; 1,53]	1,05 [0,86; 1,27]	2,00 [-6,40; 10,40]	0,97 [0,74; 1,26]
> Median	189/400 (47,3)	43,99 [10,78; NA]	77/200 (38,5)	NA [11,17; NA]	1,43 [1,01; 2,02]	1,23 [1,00; 1,50]	8,70 [0,30; 17,10]	1,12 [0,85; 1,47]
FACT-P FWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	261/576 (45,3)	NA [18,04; NA]	114/284 (40,1)	NA [13,04; NA]	1,24 [0,93; 1,65]	1,13 [0,95; 1,33]	5,10 [-1,80; 12,10]	1,01 [0,81; 1,27]
>6 Monate	110/230 (47,8)	36,17 [8,31; NA]	49/117 (41,9)	NA [9,27; NA]	1,27 [0,81; 1,99]	1,14 [0,89; 1,47]	5,90 [-5,20; 16,90]	1,12 [0,80; 1,59]
FACT-P FWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	29/82 (35,4)	NA [25,86; NA]	13/39 (33,3)	NA [6,41; NA]	1,06 [0,48; 2,37]	1,04 [0,61; 1,78]	1,40 [-16,80; 19,50]	0,88 [0,45; 1,74]
Nein	342/724 (47,2)	38,05 [14,65; NA]	150/362 (41,4)	NA [11,76; NA]	1,27 [0,98; 1,63]	1,14 [0,99; 1,32]	5,80 [-0,40; 12,00]	1,06 [0,87; 1,29]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P FWB, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	313/673 (46,5)	43,99 [17,97; NA]	139/336 (41,4)	NA [11,76; NA]	1,24 [0,95; 1,61]	1,13 [0,97; 1,31]	5,20 [-1,30; 11,60]	1,05 [0,86; 1,29]
N1	58/133 (43,6)	NA [11,04; NA]	24/65 (36,9)	NA [4,63; NA]	1,30 [0,71; 2,38]	1,17 [0,81; 1,70]	6,30 [-8,20; 20,80]	1,00 [0,61; 1,64]
FACT-P PCS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	522/806 (64,8)	3,75 [2,89; 4,67]	234/401 (58,4)	4,67 [3,65; 7,36]	1,31 [1,03; 1,68]	1,11 [1,01; 1,22]	6,40 [0,60; 12,30]	1,04 [0,89; 1,22]
FACT-P PCS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Alter								
< 65	64/106 (60,4)	7,49 [2,37; 22,14]	22/43 (51,2)	7,42 [2,92; NA]	1,60 [0,77; 3,31]	1,23 [0,87; 1,74]	11,50 [-6,40; 29,30]	1,08 [0,64; 1,82]
65- < 75	207/307 (67,4)	3,71 [2,73; 5,55]	97/169 (57,4)	6,47 [3,81; 8,35]	1,55 [1,05; 2,29]	1,18 [1,01; 1,38]	10,30 [1,10; 19,40]	1,22 [0,95; 1,57]
≥ 75	251/393 (63,9)	3,71 [2,86; 4,70]	115/189 (60,8)	2,89 [1,94; 4,67]	1,14 [0,79; 1,63]	1,05 [0,92; 1,20]	3,00 [-5,50; 11,40]	0,96 [0,76; 1,20]
FACT-P PCS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	339/524 (64,7)	3,94 [3,32; 5,52]	156/276 (56,5)	4,67 [2,92; 7,42]	1,43 [1,06; 1,92]	1,15 [1,02; 1,30]	8,40 [1,30; 15,50]	1,07 [0,88; 1,30]
Schwarz	30/48 (62,5)	5,55 [2,79; 33,15]	15/20 (75,0)	1,94 [0,95; 6,50]	0,56 [0,17; 1,85]	0,84 [0,60; 1,17]	-12,00 [-35,60; 11,50]	0,62 [0,32; 1,21]
Asiatischer Herkunft	64/93 (68,8)	1,94 [1,81; 3,52]	33/47 (70,2)	3,71 [1,05; 9,27]	0,95 [0,43; 2,09]	0,98 [0,79; 1,23]	-1,10 [-17,60; 15,30]	0,97 [0,61; 1,53]
andere Herkunft	89/141 (63,1)	3,71 [2,10; 6,41]	30/58 (51,7)	8,31 [1,94; NA]	1,70 [0,90; 3,22]	1,24 [0,94; 1,63]	12,30 [-2,60; 27,20]	1,31 [0,84; 2,02]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PCS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	191/285 (67,0)	3,38 [2,73; 4,67]	76/134 (56,7)	4,63 [2,83; 9,23]	1,55 [1,01; 2,37]	1,18 [0,99; 1,40]	10,10 [0,10; 20,10]	1,13 [0,86; 1,48]
Europa	246/395 (62,3)	4,93 [3,71; 7,39]	119/204 (58,3)	4,67 [2,79; 7,39]	1,17 [0,82; 1,65]	1,06 [0,93; 1,22]	3,70 [-4,60; 11,90]	0,92 [0,73; 1,15]
Rest der Welt	85/126 (67,5)	1,94 [1,87; 3,52]	39/63 (61,9)	7,36 [2,86; 12,95]	1,27 [0,67; 2,40]	1,09 [0,86; 1,36]	5,30 [-9,30; 20,00]	1,22 [0,82; 1,82]
FACT-P PCS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	103/156 (66,0)	2,86 [1,94; 3,78]	49/84 (58,3)	4,80 [3,78; 8,31]	1,41 [0,82; 2,44]	1,14 [0,92; 1,42]	8,20 [-4,80; 21,20]	1,19 [0,84; 1,70]
≥ 2	416/645 (64,5)	4,17 [2,99; 5,55]	185/316 (58,5)	4,57 [2,86; 7,42]	1,28 [0,97; 1,69]	1,10 [0,99; 1,23]	5,90 [-0,70; 12,50]	1,01 [0,85; 1,21]
FACT-P PCS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	401/623 (64,4)	3,91 [2,89; 5,55]	185/311 (59,5)	4,63 [2,89; 6,60]	1,24 [0,93; 1,64]	1,08 [0,97; 1,21]	5,00 [-1,60; 11,60]	1,00 [0,84; 1,20]
1	121/183 (66,1)	3,12 [2,76; 4,67]	49/89 (55,1)	5,72 [2,79; 12,95]	1,63 [0,97; 2,75]	1,22 [0,98; 1,51]	11,80 [-0,80; 24,30]	1,21 [0,86; 1,70]
FACT-P PCS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	255/406 (62,8)	4,67 [3,38; 6,57]	116/201 (57,7)	5,58 [3,65; 8,31]	1,24 [0,88; 1,76]	1,09 [0,95; 1,26]	5,30 [-3,10; 13,70]	1,03 [0,82; 1,29]
> Median	267/400 (66,8)	2,89 [2,20; 4,63]	118/200 (59,0)	4,40 [2,79; 7,39]	1,37 [0,97; 1,95]	1,13 [0,98; 1,29]	7,40 [-0,90; 15,70]	1,06 [0,85; 1,32]
FACT-P PCS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	374/576 (64,9)	3,78 [2,86; 5,49]	154/284 (54,2)	6,60 [3,81; 9,23]	1,56 [1,17; 2,09]	1,20 [1,06; 1,35]	10,70 [3,70; 17,60]	1,13 [0,93; 1,37]
>6 Monate	148/230 (64,3)	3,75 [2,20; 5,52]	80/117 (68,4)	2,86 [1,91; 4,67]	0,84 [0,52; 1,34]	0,94 [0,81; 1,10]	-4,00 [-14,50; 6,50]	0,88 [0,67; 1,17]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PCS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	51/82 (62,2)	5,49 [2,83; 13,40]	21/39 (53,8)	2,89 [1,91; NA]	1,38 [0,64; 3,00]	1,15 [0,82; 1,60]	7,90 [-11,00; 26,70]	0,99 [0,59; 1,68]
Nein	471/724 (65,1)	3,71 [2,86; 4,67]	213/362 (58,8)	4,67 [3,68; 7,36]	1,30 [1,01; 1,69]	1,11 [1,00; 1,22]	6,30 [0,10; 12,40]	1,05 [0,89; 1,24]
FACT-P PCS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	437/673 (64,9)	3,78 [2,89; 4,67]	200/336 (59,5)	4,63 [2,89; 6,50]	1,26 [0,96; 1,65]	1,09 [0,98; 1,21]	5,40 [-0,90; 11,80]	1,03 [0,86; 1,22]
N1	85/133 (63,9)	2,00 [1,91; 11,11]	34/65 (52,3)	7,88 [2,79; 14,75]	1,61 [0,88; 2,95]	1,22 [0,94; 1,59]	11,50 [-3,10; 26,10]	1,16 [0,77; 1,75]
FACT-P PWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	530/806 (65,8)	6,57 [5,55; 8,38]	234/401 (58,4)	7,42 [5,58; 11,11]	1,37 [1,07; 1,75]	1,13 [1,02; 1,24]	7,30 [1,50; 13,20]	0,97 [0,83; 1,14]
FACT-P PWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Alter								
< 65	60/106 (56,6)	11,07 [7,39; 40,48]	23/43 (53,5)	7,26 [3,78; 22,11]	1,24 [0,60; 2,53]	1,10 [0,78; 1,56]	5,40 [-12,80; 23,50]	0,85 [0,51; 1,43]
65- < 75	196/307 (63,8)	9,23 [5,55; 16,59]	94/169 (55,6)	7,49 [3,81; 11,73]	1,44 [0,98; 2,11]	1,16 [0,98; 1,36]	8,60 [-0,60; 17,90]	0,91 [0,70; 1,18]
≥ 75	274/393 (69,7)	4,83 [3,81; 6,54]	117/189 (61,9)	7,39 [5,55; 11,30]	1,41 [0,98; 2,02]	1,13 [0,99; 1,29]	7,80 [-0,60; 16,20]	1,12 [0,90; 1,40]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	345/524 (65,8)	7,33 [5,26; 9,30]	163/276 (59,1)	7,39 [5,52; 11,30]	1,35 [1,00; 1,82]	1,12 [1,00; 1,25]	7,00 [-0,10; 14,00]	0,92 [0,76; 1,12]
Schwarz	30/48 (62,5)	9,23 [2,79; 24,28]	6/20 (30,0)	25,86 [3,81; NA]	3,93 [1,25; 12,32]	2,07 [1,03; 4,15]	32,40 [7,90; 56,90]	1,93 [0,79; 4,74]
Asiatischer Herkunft	57/93 (61,3)	6,28 [4,63; 11,14]	28/47 (59,6)	6,57 [2,92; NA]	1,06 [0,51; 2,22]	1,02 [0,77; 1,36]	1,50 [-16,30; 19,30]	1,03 [0,63; 1,66]
andere Herkunft	98/141 (69,5)	5,65 [3,71; 10,12]	37/58 (63,8)	5,55 [2,79; 13,11]	1,29 [0,67; 2,47]	1,09 [0,87; 1,37]	5,70 [-9,00; 20,40]	0,97 [0,66; 1,44]
FACT-P PWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	192/285 (67,4)	6,47 [4,63; 8,41]	74/134 (55,2)	11,30 [4,67; 18,46]	1,70 [1,12; 2,60]	1,23 [1,03; 1,46]	12,50 [2,50; 22,60]	1,09 [0,83; 1,44]
Europa	259/395 (65,6)	8,35 [5,55; 11,01]	122/204 (59,8)	7,39 [4,67; 11,07]	1,26 [0,89; 1,79]	1,09 [0,95; 1,25]	5,50 [-2,70; 13,70]	0,90 [0,72; 1,12]
Rest der Welt	79/126 (62,7)	5,62 [3,78; 9,23]	38/63 (60,3)	7,42 [4,60; 15,70]	1,06 [0,57; 2,00]	1,02 [0,80; 1,30]	1,40 [-13,50; 16,30]	1,02 [0,68; 1,53]
FACT-P PWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	111/156 (71,2)	3,91 [2,79; 7,33]	47/84 (56,0)	7,33 [3,81; 18,53]	2,00 [1,15; 3,47]	1,29 [1,04; 1,60]	16,10 [3,30; 29,00]	1,21 [0,85; 1,71]
≥ 2	414/645 (64,2)	7,42 [5,68; 10,09]	186/316 (58,9)	7,49 [5,58; 11,11]	1,25 [0,95; 1,64]	1,09 [0,98; 1,21]	5,20 [-1,40; 11,80]	0,92 [0,77; 1,10]
FACT-P PWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	400/623 (64,2)	7,39 [5,55; 9,30]	183/311 (58,8)	7,39 [5,58; 11,11]	1,24 [0,94; 1,65]	1,09 [0,97; 1,21]	5,10 [-1,50; 11,80]	0,94 [0,79; 1,13]
1	130/183 (71,0)	6,44 [2,99; 8,41]	51/89 (57,3)	8,25 [3,81; 20,96]	1,72 [1,01; 2,91]	1,22 [0,99; 1,49]	12,60 [0,10; 25,00]	1,03 [0,74; 1,45]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	247/406 (60,8)	8,31 [5,49; 11,14]	129/201 (64,2)	7,26 [4,67; 11,11]	0,85 [0,60; 1,21]	0,94 [0,82; 1,07]	-3,80 [-12,00; 4,40]	0,85 [0,68; 1,06]
> Median	283/400 (70,8)	5,78 [4,70; 7,42]	105/200 (52,5)	9,13 [5,52; 15,67]	2,18 [1,53; 3,10]	1,34 [1,16; 1,56]	18,10 [9,90; 26,40]	1,09 [0,86; 1,37]
FACT-P PWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	374/576 (64,9)	6,54 [5,39; 8,38]	163/284 (57,4)	7,49 [5,62; 11,11]	1,37 [1,02; 1,83]	1,13 [1,00; 1,27]	7,50 [0,50; 14,40]	0,96 [0,80; 1,16]
>6 Monate	156/230 (67,8)	7,42 [4,63; 13,18]	71/117 (60,7)	6,50 [4,63; 14,88]	1,36 [0,86; 2,16]	1,12 [0,94; 1,32]	7,10 [-3,70; 17,80]	0,98 [0,74; 1,31]
FACT-P PWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	55/82 (67,1)	3,71 [2,10; 8,31]	24/39 (61,5)	9,13 [3,68; 22,41]	1,24 [0,56; 2,72]	1,08 [0,81; 1,45]	5,00 [-13,50; 23,50]	1,04 [0,63; 1,72]
Nein	475/724 (65,6)	7,39 [5,58; 9,27]	210/362 (58,0)	7,39 [5,58; 11,20]	1,38 [1,07; 1,79]	1,13 [1,02; 1,25]	7,60 [1,50; 13,70]	0,96 [0,81; 1,14]
FACT-P PWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	447/673 (66,4)	6,57 [5,55; 8,44]	199/336 (59,2)	7,49 [5,72; 11,11]	1,36 [1,04; 1,79]	1,12 [1,01; 1,24]	7,20 [0,90; 13,60]	0,98 [0,82; 1,16]
N1	83/133 (62,4)	7,39 [2,92; 11,01]	35/65 (53,8)	6,54 [2,92; 18,46]	1,39 [0,76; 2,54]	1,15 [0,89; 1,49]	8,10 [-6,60; 22,70]	0,93 [0,62; 1,41]
FACT-P SFWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	473/806 (58,7)	7,49 [5,62; 11,11]	223/401 (55,6)	4,89 [3,84; 8,38]	1,13 [0,89; 1,44]	1,05 [0,95; 1,17]	3,00 [-2,90; 9,00]	0,87 [0,73; 1,02]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P SFWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Alter								
< 65	51/106 (48,1)	33,08 [10,22; NA]	29/43 (67,4)	2,92 [1,91; 6,34]	0,54 [0,26; 1,11]	0,77 [0,57; 1,02]	-15,50 [-33,20; 2,10]	0,43 [0,26; 0,71]
65- < 75	186/307 (60,6)	7,49 [4,63; 16,59]	84/169 (49,7)	11,34 [3,91; NA]	1,65 [1,12; 2,42]	1,25 [1,04; 1,49]	12,20 [2,90; 21,50]	1,09 [0,84; 1,42]
≥ 75	236/393 (60,1)	5,58 [4,37; 8,35]	110/189 (58,2)	4,67 [2,89; 7,42]	1,09 [0,77; 1,55]	1,04 [0,90; 1,20]	2,10 [-6,50; 10,80]	0,87 [0,69; 1,10]
FACT-P SFWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	293/524 (55,9)	9,43 [5,85; 15,01]	151/276 (54,7)	5,55 [4,60; 10,88]	1,06 [0,79; 1,41]	1,02 [0,90; 1,17]	1,40 [-5,90; 8,70]	0,84 [0,69; 1,03]
Schwarz	33/48 (68,8)	5,58 [2,79; 22,05]	9/20 (45,0)	18,40 [3,71; 34,99]	2,41 [0,83; 7,00]	1,48 [0,88; 2,49]	21,70 [-4,40; 47,80]	1,41 [0,66; 3,02]
Asiatischer Herkunft	59/93 (63,4)	6,60 [2,79; 18,53]	32/47 (68,1)	2,10 [1,87; 4,17]	0,79 [0,37; 1,72]	0,93 [0,72; 1,18]	-5,10 [-22,00; 11,70]	0,65 [0,40; 1,04]
andere Herkunft	88/141 (62,4)	7,46 [3,71; 14,39]	31/58 (53,4)	5,52 [2,79; NA]	1,42 [0,76; 2,65]	1,16 [0,88; 1,52]	8,40 [-6,80; 23,70]	1,01 [0,66; 1,56]
FACT-P SFWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	164/285 (57,5)	7,46 [4,73; 14,72]	69/134 (51,5)	8,48 [4,67; 18,40]	1,30 [0,86; 1,96]	1,13 [0,93; 1,37]	6,60 [-3,70; 16,90]	1,02 [0,76; 1,36]
Europa	234/395 (59,2)	7,46 [4,76; 12,12]	114/204 (55,9)	4,67 [3,68; 10,12]	1,13 [0,80; 1,58]	1,05 [0,91; 1,22]	2,90 [-5,50; 11,30]	0,85 [0,67; 1,07]
Rest der Welt	75/126 (59,5)	8,35 [3,71; 22,11]	40/63 (63,5)	2,86 [1,87; 5,32]	0,84 [0,44; 1,59]	0,94 [0,74; 1,18]	-4,10 [-18,80; 10,50]	0,66 [0,44; 1,01]
FACT-P SFWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	85/156 (54,5)	11,04 [4,60; NA]	39/84 (46,4)	16,59 [4,17; NA]	1,43 [0,83; 2,45]	1,19 [0,91; 1,56]	8,70 [-4,40; 21,80]	1,05 [0,71; 1,54]
≥ 2	386/645 (59,8)	7,42 [5,55; 11,01]	183/316 (57,9)	4,67 [3,71; 7,39]	1,08 [0,82; 1,42]	1,03 [0,92; 1,16]	1,90 [-4,70; 8,50]	0,85 [0,71; 1,02]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P SFWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	361/623 (57,9)	8,44 [5,78; 14,39]	172/311 (55,3)	5,52 [3,75; 9,17]	1,12 [0,85; 1,48]	1,05 [0,93; 1,19]	2,80 [-3,90; 9,50]	0,86 [0,71; 1,04]
1	112/183 (61,2)	5,85 [3,71; 11,11]	51/89 (57,3)	4,63 [2,83; 15,05]	1,20 [0,72; 2,02]	1,08 [0,87; 1,34]	4,50 [-8,10; 17,10]	0,95 [0,67; 1,34]
FACT-P SFWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	229/406 (56,4)	11,63 [7,16; 22,08]	113/201 (56,2)	5,58 [3,84; 12,85]	1,01 [0,72; 1,42]	1,00 [0,86; 1,17]	0,20 [-8,20; 8,70]	0,83 [0,66; 1,05]
> Median	244/400 (61,0)	5,68 [4,60; 9,17]	110/200 (55,0)	4,67 [2,96; 10,88]	1,30 [0,92; 1,83]	1,11 [0,96; 1,29]	6,30 [-2,10; 14,70]	0,92 [0,73; 1,16]
FACT-P SFWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	341/576 (59,2)	7,46 [4,70; 11,07]	150/284 (52,8)	4,86 [3,75; 18,50]	1,29 [0,97; 1,72]	1,12 [0,98; 1,27]	6,30 [-0,70; 13,40]	0,92 [0,75; 1,12]
>6 Monate	132/230 (57,4)	8,44 [5,55; 22,14]	73/117 (62,4)	5,52 [3,71; 8,38]	0,81 [0,52; 1,28]	0,92 [0,77; 1,10]	-5,00 [-15,90; 5,90]	0,76 [0,57; 1,02]
FACT-P SFWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	47/82 (57,3)	5,55 [3,06; NA]	21/39 (53,8)	6,44 [1,94; NA]	1,13 [0,53; 2,43]	1,06 [0,75; 1,50]	3,10 [-16,00; 22,20]	0,96 [0,57; 1,62]
Nein	426/724 (58,8)	8,35 [5,78; 11,63]	202/362 (55,8)	4,86 [3,78; 8,38]	1,13 [0,88; 1,46]	1,05 [0,94; 1,18]	3,00 [-3,20; 9,30]	0,86 [0,72; 1,02]
FACT-P SFWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	392/673 (58,2)	7,46 [5,55; 11,63]	181/336 (53,9)	6,50 [4,63; 15,05]	1,20 [0,92; 1,56]	1,08 [0,96; 1,22]	4,40 [-2,10; 10,90]	0,93 [0,78; 1,12]
N1	81/133 (60,9)	9,17 [4,67; 14,75]	42/65 (64,6)	2,92 [1,87; 4,17]	0,85 [0,46; 1,57]	0,94 [0,75; 1,18]	-3,90 [-18,30; 10,40]	0,59 [0,40; 0,88]
FACT-P EWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	459/806 (56,9)	14,69 [11,07; 18,63]	181/401 (45,1)	14,82 [10,61; 32,99]	1,61 [1,26; 2,04]	1,26 [1,12; 1,43]	11,90 [5,90; 17,80]	1,06 [0,89; 1,27]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P EWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Alter								
< 65	52/106 (49,1)	40,48 [12,98; NA]	13/43 (30,2)	18,37 [12,03; NA]	2,21 [1,03; 4,74]	1,63 [0,99; 2,68]	19,20 [2,00; 36,40]	0,98 [0,52; 1,86]
65- < 75	176/307 (57,3)	18,43 [12,03; 33,15]	73/169 (43,2)	32,99 [8,48; NA]	1,81 [1,24; 2,66]	1,34 [1,10; 1,64]	14,90 [5,50; 24,20]	1,06 [0,79; 1,40]
≥ 75	231/393 (58,8)	9,23 [6,44; 14,69]	95/189 (50,3)	13,83 [7,36; 18,50]	1,45 [1,02; 2,06]	1,18 [1,00; 1,40]	9,20 [0,50; 17,80]	1,12 [0,87; 1,42]
FACT-P EWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	293/524 (55,9)	17,45 [11,93; 25,89]	125/276 (45,3)	14,75 [10,02; NA]	1,54 [1,15; 2,07]	1,24 [1,06; 1,44]	10,70 [3,50; 18,00]	0,98 [0,79; 1,22]
Schwarz	25/48 (52,1)	15,08 [9,23; NA]	7/20 (35,0)	18,43 [9,23; NA]	1,98 [0,70; 5,57]	1,52 [0,77; 3,00]	18,50 [-8,50; 45,40]	1,44 [0,61; 3,44]
Asiatischer Herkunft	61/93 (65,6)	3,78 [2,83; 6,41]	21/47 (44,7)	18,50 [4,67; NA]	2,56 [1,21; 5,40]	1,50 [1,06; 2,12]	22,60 [5,10; 40,20]	1,79 [1,05; 3,06]
andere Herkunft	80/141 (56,7)	14,65 [7,36; 44,12]	28/58 (48,3)	13,83 [5,36; NA]	1,43 [0,76; 2,71]	1,18 [0,87; 1,60]	8,50 [-6,50; 23,40]	0,93 [0,60; 1,46]
FACT-P EWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	161/285 (56,5)	12,88 [8,38; 18,63]	59/134 (44,0)	18,43 [9,27; NA]	1,63 [1,08; 2,47]	1,27 [1,03; 1,58]	12,10 [1,90; 22,40]	1,10 [0,81; 1,49]
Europa	218/395 (55,2)	19,78 [12,91; 33,41]	93/204 (45,6)	13,18 [9,46; NA]	1,46 [1,04; 2,06]	1,21 [1,01; 1,44]	9,50 [1,10; 18,00]	0,97 [0,75; 1,25]
Rest der Welt	80/126 (63,5)	6,60 [3,75; 12,98]	29/63 (46,0)	12,26 [4,70; NA]	2,11 [1,12; 3,97]	1,39 [1,03; 1,87]	17,70 [2,80; 32,60]	1,24 [0,80; 1,94]
FACT-P EWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	90/156 (57,7)	12,42 [5,58; 22,11]	37/84 (44,0)	14,75 [8,31; NA]	1,72 [1,00; 2,95]	1,30 [0,99; 1,71]	13,20 [0,10; 26,20]	1,13 [0,76; 1,68]
≥ 2	365/645 (56,6)	14,75 [11,11; 19,78]	144/316 (45,6)	14,82 [10,09; NA]	1,55 [1,18; 2,03]	1,24 [1,08; 1,42]	11,00 [4,30; 17,70]	1,03 [0,84; 1,25]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P EWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	350/623 (56,2)	15,67 [12,03; 24,05]	131/311 (42,1)	18,50 [13,01; NA]	1,76 [1,34; 2,31]	1,33 [1,15; 1,55]	14,10 [7,40; 20,90]	1,10 [0,90; 1,35]
1	109/183 (59,6)	7,72 [4,67; 15,05]	50/89 (56,2)	5,65 [3,81; 14,82]	1,10 [0,66; 1,85]	1,04 [0,84; 1,29]	2,30 [-10,30; 15,00]	0,90 [0,63; 1,27]
FACT-P EWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	233/406 (57,4)	11,11 [7,36; 21,88]	93/201 (46,3)	14,82 [9,46; NA]	1,57 [1,12; 2,22]	1,24 [1,05; 1,48]	11,30 [2,80; 19,80]	1,18 [0,92; 1,50]
> Median	226/400 (56,5)	15,08 [12,06; 22,18]	88/200 (44,0)	13,04 [9,23; NA]	1,64 [1,16; 2,31]	1,28 [1,07; 1,54]	12,40 [3,90; 20,90]	0,94 [0,73; 1,21]
FACT-P EWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	322/576 (55,9)	14,75 [11,07; 20,30]	135/284 (47,5)	13,01 [9,23; 18,43]	1,40 [1,05; 1,87]	1,18 [1,02; 1,36]	8,40 [1,30; 15,50]	0,93 [0,76; 1,15]
>6 Monate	137/230 (59,6)	14,65 [6,44; 26,88]	46/117 (39,3)	NA [10,15; NA]	2,26 [1,44; 3,56]	1,52 [1,18; 1,95]	20,30 [9,30; 31,20]	1,47 [1,04; 2,06]
FACT-P EWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	45/82 (54,9)	10,22 [4,80; NA]	14/39 (35,9)	NA [3,68; NA]	2,11 [0,98; 4,55]	1,53 [0,96; 2,44]	19,10 [0,10; 38,00]	1,39 [0,75; 2,57]
Nein	414/724 (57,2)	14,69 [11,11; 18,69]	167/362 (46,1)	14,75 [10,09; 19,29]	1,56 [1,21; 2,01]	1,24 [1,09; 1,41]	11,10 [4,80; 17,30]	1,03 [0,86; 1,24]
FACT-P EWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	387/673 (57,5)	14,65 [10,22; 18,56]	153/336 (45,5)	16,39 [11,93; 32,99]	1,61 [1,24; 2,10]	1,26 [1,10; 1,44]	12,00 [5,50; 18,50]	1,08 [0,89; 1,30]
N1	72/133 (54,1)	18,63 [7,49; 40,48]	28/65 (43,1)	12,03 [5,65; NA]	1,57 [0,86; 2,85]	1,26 [0,92; 1,74]	11,20 [-3,50; 26,00]	0,98 [0,62; 1,54]
FACT-P FWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	558/806 (69,2)	4,63 [3,78; 5,58]	229/401 (57,1)	6,50 [4,70; 9,27]	1,69 [1,32; 2,16]	1,21 [1,10; 1,34]	12,10 [6,30; 17,90]	1,15 [0,98; 1,35]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P FWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Alter								
< 65	67/106 (63,2)	11,11 [5,36; 18,46]	23/43 (53,5)	6,50 [2,92; NA]	1,37 [0,66; 2,83]	1,14 [0,83; 1,56]	7,70 [-10,20; 25,50]	0,87 [0,53; 1,43]
65- < 75	221/307 (72,0)	3,81 [2,83; 5,55]	87/169 (51,5)	9,27 [5,65; 22,87]	2,38 [1,60; 3,52]	1,39 [1,18; 1,63]	20,00 [10,90; 29,20]	1,44 [1,11; 1,86]
≥ 75	270/393 (68,7)	4,63 [3,75; 5,58]	119/189 (63,0)	4,67 [3,75; 7,42]	1,31 [0,91; 1,89]	1,10 [0,96; 1,25]	6,10 [-2,30; 14,40]	1,03 [0,82; 1,28]
FACT-P FWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	364/524 (69,5)	4,73 [3,81; 6,44]	153/276 (55,4)	7,42 [5,52; 9,40]	1,82 [1,34; 2,46]	1,25 [1,11; 1,41]	13,90 [6,80; 20,90]	1,17 [0,96; 1,42]
Schwarz	34/48 (70,8)	2,83 [1,84; 10,25]	8/20 (40,0)	NA [3,81; NA]	3,64 [1,19; 11,14]	1,75 [1,01; 3,05]	30,70 [5,30; 56,10]	2,57 [1,16; 5,66]
Asiatischer Herkunft	63/93 (67,7)	5,42 [2,79; 7,42]	29/47 (61,7)	4,63 [2,83; 12,91]	1,33 [0,62; 2,86]	1,10 [0,85; 1,43]	6,40 [-10,70; 23,50]	1,14 [0,72; 1,82]
andere Herkunft	97/141 (68,8)	3,84 [2,83; 7,39]	39/58 (67,2)	4,17 [1,87; 9,30]	1,09 [0,56; 2,13]	1,03 [0,83; 1,28]	1,90 [-12,40; 16,30]	0,93 [0,63; 1,37]
FACT-P FWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	200/285 (70,2)	3,81 [2,86; 5,42]	73/134 (54,5)	8,12 [4,89; 15,87]	2,11 [1,37; 3,25]	1,31 [1,10; 1,55]	16,80 [6,90; 26,60]	1,49 [1,13; 1,96]
Europa	275/395 (69,6)	5,55 [3,84; 7,33]	119/204 (58,3)	5,58 [4,04; 9,27]	1,66 [1,16; 2,36]	1,19 [1,05; 1,36]	11,30 [3,20; 19,40]	1,03 [0,83; 1,29]
Rest der Welt	83/126 (65,9)	5,42 [2,79; 7,13]	37/63 (58,7)	4,70 [2,86; 12,91]	1,32 [0,70; 2,50]	1,11 [0,87; 1,42]	6,50 [-8,30; 21,30]	1,11 [0,74; 1,66]
FACT-P FWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	109/156 (69,9)	4,63 [3,61; 6,54]	37/84 (44,0)	12,03 [5,52; NA]	3,15 [1,80; 5,52]	1,62 [1,25; 2,12]	27,00 [14,30; 39,70]	1,67 [1,14; 2,44]
≥ 2	447/645 (69,3)	4,63 [3,78; 5,78]	191/316 (60,4)	5,58 [4,63; 8,31]	1,47 [1,11; 1,95]	1,15 [1,03; 1,27]	8,80 [2,40; 15,30]	1,06 [0,89; 1,27]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P FWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	429/623 (68,9)	4,76 [3,84; 6,44]	176/311 (56,6)	7,39 [4,67; 9,40]	1,68 [1,27; 2,23]	1,21 [1,08; 1,35]	12,00 [5,40; 18,60]	1,14 [0,95; 1,36]
1	129/183 (70,5)	3,75 [2,79; 6,14]	53/89 (59,6)	5,62 [3,94; 10,15]	1,68 [0,98; 2,88]	1,19 [0,98; 1,45]	11,50 [-0,70; 23,60]	1,19 [0,85; 1,66]
FACT-P FWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	273/406 (67,2)	4,63 [3,75; 6,47]	117/201 (58,2)	6,50 [4,67; 10,15]	1,44 [1,02; 2,05]	1,15 [1,00; 1,32]	8,60 [0,30; 16,80]	1,16 [0,93; 1,45]
> Median	285/400 (71,3)	4,63 [3,75; 6,44]	112/200 (56,0)	7,42 [4,60; 10,15]	1,91 [1,34; 2,72]	1,26 [1,10; 1,45]	14,80 [6,60; 23,00]	1,11 [0,89; 1,40]
FACT-P FWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	400/576 (69,4)	4,63 [3,75; 5,58]	162/284 (57,0)	5,85 [4,63; 9,23]	1,71 [1,28; 2,30]	1,22 [1,09; 1,37]	12,40 [5,50; 19,30]	1,13 [0,93; 1,36]
>6 Monate	158/230 (68,7)	5,55 [3,75; 7,39]	67/117 (57,3)	9,23 [4,67; 16,59]	1,63 [1,03; 2,59]	1,20 [1,00; 1,44]	11,40 [0,60; 22,20]	1,22 [0,91; 1,64]
FACT-P FWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	64/82 (78,0)	3,79 [2,76; 5,78]	21/39 (53,8)	14,75 [4,63; NA]	3,05 [1,34; 6,92]	1,46 [1,06; 2,00]	24,40 [6,30; 42,40]	1,53 [0,92; 2,54]
Nein	494/724 (68,2)	4,67 [3,78; 6,41]	208/362 (57,5)	6,50 [4,67; 9,23]	1,59 [1,23; 2,07]	1,19 [1,07; 1,31]	10,80 [4,70; 16,90]	1,12 [0,95; 1,32]
FACT-P FWB, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	472/673 (70,1)	4,63 [3,75; 5,55]	194/336 (57,7)	7,39 [4,89; 9,33]	1,72 [1,31; 2,26]	1,21 [1,09; 1,35]	12,40 [6,10; 18,70]	1,19 [1,00; 1,41]
N1	86/133 (64,7)	5,88 [3,38; 12,06]	35/65 (53,8)	4,70 [2,92; 12,91]	1,56 [0,85; 2,83]	1,20 [0,93; 1,56]	10,80 [-3,90; 25,50]	0,96 [0,63; 1,44]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PCS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	619/806 (76,8)	3,84 [3,71; 4,70]	272/401 (67,8)	3,78 [2,86; 4,80]	1,57 [1,21; 2,05]	1,13 [1,05; 1,22]	9,00 [3,60; 14,40]	0,97 [0,84; 1,13]
FACT-P PCS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Alter								
< 65	78/106 (73,6)	3,75 [2,79; 7,39]	30/43 (69,8)	2,92 [1,87; 7,42]	1,20 [0,54; 2,66]	1,05 [0,83; 1,33]	3,70 [-12,60; 20,00]	0,78 [0,50; 1,23]
65- < 75	236/307 (76,9)	4,67 [3,75; 6,47]	106/169 (62,7)	4,80 [3,71; 6,21]	1,99 [1,32; 2,99]	1,23 [1,08; 1,41]	14,40 [5,60; 23,10]	0,98 [0,78; 1,25]
≥ 75	305/393 (77,6)	3,71 [2,86; 4,63]	136/189 (72,0)	3,68 [2,76; 4,67]	1,39 [0,93; 2,08]	1,09 [0,98; 1,20]	6,20 [-1,40; 13,80]	0,99 [0,81; 1,22]
FACT-P PCS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	410/524 (78,2)	3,84 [3,61; 5,09]	191/276 (69,2)	3,06 [2,79; 4,63]	1,58 [1,14; 2,20]	1,13 [1,03; 1,23]	8,80 [2,30; 15,30]	0,90 [0,75; 1,07]
Schwarz	37/48 (77,1)	2,78 [1,05; 3,84]	10/20 (50,0)	12,95 [3,81; NA]	2,98 [0,99; 8,94]	1,49 [0,94; 2,36]	25,10 [-0,50; 50,70]	2,12 [1,03; 4,34]
Asiatischer Herkunft	70/93 (75,3)	3,65 [1,94; 4,63]	33/47 (70,2)	4,63 [2,79; 7,42]	1,28 [0,56; 2,88]	1,07 [0,86; 1,32]	4,70 [-11,30; 20,70]	1,11 [0,71; 1,72]
andere Herkunft	102/141 (72,3)	5,58 [3,78; 7,62]	38/58 (65,5)	3,88 [2,00; 11,34]	1,41 [0,72; 2,73]	1,11 [0,89; 1,38]	7,30 [-7,10; 21,70]	0,94 [0,64; 1,37]
FACT-P PCS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	220/285 (77,2)	3,78 [2,86; 4,70]	87/134 (64,9)	3,78 [2,79; 5,65]	1,86 [1,19; 2,93]	1,20 [1,04; 1,38]	12,70 [3,20; 22,10]	1,10 [0,85; 1,43]
Europa	305/395 (77,2)	4,04 [3,68; 5,55]	140/204 (68,6)	3,78 [2,79; 5,55]	1,56 [1,07; 2,29]	1,13 [1,01; 1,25]	8,70 [1,10; 16,20]	0,93 [0,75; 1,14]
Rest der Welt	94/126 (74,6)	4,63 [2,76; 6,60]	45/63 (71,4)	3,88 [2,79; 5,65]	1,12 [0,56; 2,24]	1,03 [0,86; 1,24]	2,10 [-11,30; 15,60]	0,90 [0,62; 1,30]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PCS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	116/156 (74,4)	4,63 [2,99; 6,47]	47/84 (56,0)	5,58 [2,83; 14,69]	2,26 [1,30; 3,91]	1,34 [1,08; 1,67]	18,90 [6,00; 31,80]	1,18 [0,83; 1,68]
≥ 2	500/645 (77,5)	3,81 [3,61; 4,70]	224/316 (70,9)	3,71 [2,83; 4,67]	1,42 [1,05; 1,93]	1,09 [1,01; 1,19]	6,70 [0,70; 12,60]	0,93 [0,79; 1,09]
FACT-P PCS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	481/623 (77,2)	3,94 [3,71; 4,86]	203/311 (65,3)	3,88 [2,86; 5,55]	1,78 [1,32; 2,40]	1,18 [1,08; 1,29]	11,70 [5,50; 18,00]	1,01 [0,85; 1,20]
1	138/183 (75,4)	3,78 [2,79; 5,52]	69/89 (77,5)	3,71 [1,94; 5,55]	0,92 [0,50; 1,69]	0,98 [0,85; 1,12]	-1,50 [-12,20; 9,10]	0,82 [0,60; 1,12]
FACT-P PCS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	311/406 (76,6)	3,75 [2,83; 4,67]	134/201 (66,7)	4,63 [2,86; 5,65]	1,70 [1,17; 2,48]	1,16 [1,04; 1,30]	10,60 [2,90; 18,40]	1,12 [0,91; 1,37]
> Median	308/400 (77,0)	4,63 [3,71; 5,58]	138/200 (69,0)	3,68 [2,79; 4,63]	1,51 [1,03; 2,21]	1,11 [1,00; 1,24]	8,00 [0,30; 15,60]	0,85 [0,69; 1,05]
FACT-P PCS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	441/576 (76,6)	3,78 [2,99; 4,70]	194/284 (68,3)	3,71 [2,83; 4,67]	1,52 [1,11; 2,09]	1,12 [1,02; 1,23]	8,30 [1,90; 14,70]	0,95 [0,80; 1,13]
>6 Monate	178/230 (77,4)	4,67 [3,68; 6,41]	78/117 (66,7)	4,67 [2,83; 7,49]	1,70 [1,04; 2,78]	1,16 [1,00; 1,34]	10,70 [0,50; 20,90]	1,03 [0,78; 1,35]
FACT-P PCS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	67/82 (81,7)	3,35 [1,91; 5,78]	29/39 (74,4)	3,71 [1,97; 6,47]	1,56 [0,64; 3,80]	1,10 [0,89; 1,37]	7,80 [-8,60; 24,20]	1,05 [0,66; 1,65]
Nein	552/724 (76,2)	3,94 [3,71; 4,83]	243/362 (67,1)	3,81 [2,83; 5,45]	1,57 [1,19; 2,08]	1,14 [1,05; 1,23]	9,10 [3,40; 14,90]	0,96 [0,82; 1,13]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PCS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	526/673 (78,2)	3,78 [3,61; 4,63]	230/336 (68,5)	3,88 [2,89; 5,55]	1,65 [1,23; 2,21]	1,14 [1,05; 1,24]	9,70 [3,80; 15,60]	1,01 [0,86; 1,19]
N1	93/133 (69,9)	6,50 [2,99; 9,23]	42/65 (64,6)	2,86 [1,91; 4,63]	1,28 [0,68; 2,40]	1,08 [0,88; 1,34]	5,40 [-8,60; 19,50]	0,75 [0,51; 1,10]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen								
a: ITT-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Tabelle (Anhang) 7: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P – FACT-G

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	468/806 (58,1)	5,55 [4,60; 7,49]	223/401 (55,6)	5,36 [3,78; 7,39]	1,11 [0,87; 1,41]	1,04 [0,94; 1,16]	2,50 [-3,40; 8,40]	0,96 [0,81; 1,13]
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: Alter								
< 65	68/106 (64,2)	3,75 [2,04; 11,14]	21/43 (48,8)	5,65 [2,86; NA]	1,66 [0,79; 3,48]	1,24 [0,89; 1,72]	12,00 [-5,60; 29,60]	1,20 [0,72; 1,99]
65- < 75	179/307 (58,3)	6,50 [4,57; 14,98]	86/169 (50,9)	7,42 [5,36; NA]	1,34 [0,92; 1,96]	1,14 [0,96; 1,36]	7,30 [-2,10; 16,70]	1,06 [0,81; 1,38]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
≥ 75	221/393 (56,2)	5,55 [3,78; 8,28]	116/189 (61,4)	3,68 [1,97; 4,40]	0,80 [0,56; 1,14]	0,91 [0,79; 1,05]	-5,50 [-14,00; 3,00]	0,79 [0,62; 0,99]
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	302/524 (57,6)	6,44 [4,57; 8,48]	153/276 (55,4)	4,63 [3,71; 7,39]	1,10 [0,82; 1,48]	1,04 [0,92; 1,19]	2,30 [-4,90; 9,50]	0,93 [0,76; 1,13]
Schwarz	33/48 (68,8)	4,70 [1,87; 7,49]	14/20 (70,0)	3,81 [0,95; 8,31]	0,84 [0,28; 2,55]	0,94 [0,65; 1,37]	-4,00 [-29,10; 21,20]	0,95 [0,50; 1,83]
Asiatischer Herkunft	52/93 (55,9)	3,75 [2,79; NA]	24/47 (51,1)	8,77 [1,87; NA]	1,53 [0,73; 3,21]	1,22 [0,85; 1,73]	10,30 [-7,40; 27,90]	1,20 [0,71; 2,01]
andere Herkunft	81/141 (57,4)	6,50 [3,02; 29,57]	32/58 (55,2)	7,39 [2,66; NA]	1,12 [0,59; 2,09]	1,05 [0,80; 1,37]	2,60 [-12,50; 17,70]	0,96 [0,63; 1,47]
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	168/285 (58,9)	5,49 [3,81; 8,31]	79/134 (59,0)	3,78 [2,79; 6,57]	1,02 [0,67; 1,55]	1,01 [0,85; 1,20]	0,40 [-9,70; 10,60]	0,89 [0,67; 1,17]
Europa	231/395 (58,5)	5,68 [3,84; 9,27]	108/204 (52,9)	5,65 [3,81; 11,14]	1,25 [0,89; 1,77]	1,10 [0,95; 1,29]	5,50 [-2,80; 13,90]	1,01 [0,80; 1,28]
Rest der Welt	69/126 (54,8)	4,63 [2,83; 29,63]	36/63 (57,1)	3,84 [1,97; NA]	0,99 [0,53; 1,85]	1,00 [0,76; 1,31]	-0,20 [-15,30; 14,90]	0,97 [0,63; 1,48]
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	91/156 (58,3)	5,58 [2,86; 18,50]	49/84 (58,3)	4,67 [2,99; 8,31]	1,00 [0,59; 1,71]	1,00 [0,80; 1,25]	0,10 [-13,10; 13,30]	0,88 [0,61; 1,26]
≥ 2	373/645 (57,8)	5,55 [4,43; 8,28]	174/316 (55,1)	5,55 [3,68; 8,48]	1,12 [0,85; 1,47]	1,05 [0,93; 1,18]	2,80 [-3,90; 9,50]	0,98 [0,82; 1,18]
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	363/623 (58,3)	5,55 [4,57; 8,28]	174/311 (55,9)	4,76 [3,78; 7,42]	1,10 [0,84; 1,45]	1,04 [0,93; 1,17]	2,40 [-4,30; 9,10]	0,95 [0,79; 1,14]
1	105/183 (57,4)	5,68 [2,83; 11,11]	49/89 (55,1)	5,36 [2,04; 16,53]	1,09 [0,65; 1,85]	1,04 [0,83; 1,29]	2,10 [-10,30; 14,50]	0,97 [0,68; 1,38]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	236/406 (58,1)	4,73 [3,75; 8,31]	113/201 (56,2)	4,76 [3,71; 10,28]	1,09 [0,77; 1,54]	1,04 [0,90; 1,20]	2,10 [-6,30; 10,50]	0,99 [0,79; 1,25]
> Median	232/400 (58,0)	5,78 [4,63; 10,15]	110/200 (55,0)	5,55 [2,86; 8,48]	1,12 [0,79; 1,58]	1,05 [0,90; 1,22]	2,70 [-5,70; 11,10]	0,92 [0,72; 1,16]
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	326/576 (56,6)	5,55 [4,57; 8,31]	153/284 (53,9)	5,75 [3,78; 8,77]	1,12 [0,84; 1,49]	1,05 [0,93; 1,20]	2,80 [-4,30; 9,90]	0,99 [0,81; 1,20]
>6 Monate	142/230 (61,7)	4,70 [2,89; 11,11]	70/117 (59,8)	3,78 [1,91; 5,55]	1,08 [0,68; 1,70]	1,03 [0,86; 1,23]	1,80 [-9,00; 12,70]	0,90 [0,67; 1,21]
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	48/82 (58,5)	8,35 [3,71; 33,22]	22/39 (56,4)	7,52 [1,12; NA]	1,12 [0,52; 2,45]	1,05 [0,76; 1,46]	2,80 [-15,90; 21,50]	0,86 [0,51; 1,45]
Nein	420/724 (58,0)	5,49 [3,84; 6,57]	201/362 (55,5)	4,67 [3,75; 7,39]	1,11 [0,86; 1,43]	1,04 [0,94; 1,17]	2,50 [-3,80; 8,70]	0,97 [0,82; 1,15]
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	392/673 (58,2)	5,55 [3,81; 7,49]	191/336 (56,8)	4,76 [3,75; 7,39]	1,06 [0,81; 1,38]	1,02 [0,92; 1,15]	1,40 [-5,00; 7,90]	0,96 [0,80; 1,14]
N1	76/133 (57,1)	6,50 [3,84; 33,41]	32/65 (49,2)	5,55 [2,86; NA]	1,39 [0,77; 2,53]	1,17 [0,88; 1,55]	8,20 [-6,60; 22,90]	0,96 [0,62; 1,47]
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	390/806 (48,4)	25,89 [12,91; NA]	174/401 (43,4)	29,47 [8,48; NA]	1,23 [0,96; 1,56]	1,12 [0,98; 1,27]	5,10 [-0,90; 11,00]	1,00 [0,83; 1,20]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: Alter								
< 65	56/106 (52,8)	20,17 [3,71; NA]	16/43 (37,2)	NA [3,71; NA]	1,75 [0,83; 3,69]	1,35 [0,89; 2,04]	13,40 [-4,00; 30,90]	1,30 [0,74; 2,31]
65- < 75	150/307 (48,9)	29,63 [11,11; NA]	68/169 (40,2)	NA [8,48; NA]	1,40 [0,96; 2,05]	1,21 [0,97; 1,51]	8,40 [-1,00; 17,80]	1,06 [0,79; 1,42]
≥ 75	184/393 (46,8)	33,31 [9,27; NA]	90/189 (47,6)	10,35 [4,70; NA]	0,96 [0,68; 1,37]	0,98 [0,82; 1,18]	-0,90 [-9,60; 7,80]	0,85 [0,66; 1,11]
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	247/524 (47,1)	40,28 [10,88; NA]	114/276 (41,3)	29,47 [8,48; NA]	1,29 [0,96; 1,73]	1,15 [0,97; 1,36]	6,20 [-1,00; 13,40]	1,02 [0,81; 1,28]
Schwarz	26/48 (54,2)	12,88 [4,67; NA]	11/20 (55,0)	8,31 [0,95; NA]	0,92 [0,32; 2,63]	0,96 [0,58; 1,58]	-2,10 [-28,70; 24,40]	0,82 [0,39; 1,75]
Asiatischer Herkunft	49/93 (52,7)	8,51 [2,86; NA]	22/47 (46,8)	NA [2,79; NA]	1,48 [0,72; 3,05]	1,22 [0,83; 1,79]	9,80 [-8,10; 27,80]	1,28 [0,75; 2,19]
andere Herkunft	68/141 (48,2)	44,16 [6,50; 66,83]	27/58 (46,6)	16,26 [5,55; NA]	1,08 [0,58; 2,02]	1,04 [0,76; 1,44]	2,00 [-13,40; 17,30]	0,93 [0,59; 1,48]
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	131/285 (46,0)	41,40 [9,27; NA]	61/134 (45,5)	8,64 [5,55; NA]	1,03 [0,68; 1,55]	1,02 [0,81; 1,27]	0,80 [-9,60; 11,10]	0,88 [0,64; 1,20]
Europa	195/395 (49,4)	22,31 [10,19; 66,83]	83/204 (40,7)	29,47 [10,35; NA]	1,43 [1,02; 2,02]	1,22 [1,00; 1,47]	8,80 [0,50; 17,20]	1,08 [0,83; 1,41]
Rest der Welt	64/126 (50,8)	14,75 [4,63; NA]	30/63 (47,6)	NA [2,86; NA]	1,26 [0,68; 2,32]	1,13 [0,81; 1,56]	5,70 [-9,60; 21,00]	1,11 [0,71; 1,75]
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	76/156 (48,7)	33,31 [5,68; NA]	38/84 (45,2)	11,11 [4,40; NA]	1,18 [0,69; 2,02]	1,09 [0,82; 1,45]	4,20 [-9,00; 17,40]	0,90 [0,60; 1,35]
≥ 2	311/645 (48,2)	25,89 [10,88; NA]	136/316 (43,0)	29,47 [8,64; NA]	1,23 [0,94; 1,62]	1,12 [0,96; 1,30]	5,20 [-1,50; 11,90]	1,03 [0,84; 1,27]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	303/623 (48,6)	25,89 [10,81; NA]	135/311 (43,4)	29,47 [7,46; NA]	1,25 [0,95; 1,64]	1,13 [0,97; 1,31]	5,40 [-1,30; 12,20]	0,99 [0,81; 1,22]
1	87/183 (47,5)	29,34 [8,35; 66,83]	39/89 (43,8)	NA [5,58; NA]	1,16 [0,69; 1,95]	1,08 [0,82; 1,44]	3,70 [-8,90; 16,30]	0,99 [0,67; 1,46]
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	198/406 (48,8)	24,94 [7,85; NA]	86/201 (42,8)	NA [6,47; NA]	1,31 [0,92; 1,84]	1,15 [0,96; 1,39]	6,50 [-1,90; 14,90]	1,06 [0,82; 1,38]
> Median	192/400 (48,0)	29,63 [10,84; NA]	88/200 (44,0)	14,85 [7,36; NA]	1,16 [0,82; 1,63]	1,08 [0,90; 1,31]	3,70 [-4,80; 12,20]	0,94 [0,72; 1,22]
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	270/576 (46,9)	40,44 [13,40; NA]	118/284 (41,5)	29,47 [10,35; NA]	1,25 [0,93; 1,66]	1,13 [0,96; 1,33]	5,40 [-1,60; 12,40]	1,02 [0,82; 1,27]
>6 Monate	120/230 (52,2)	14,75 [6,50; NA]	56/117 (47,9)	8,64 [4,63; NA]	1,18 [0,76; 1,84]	1,09 [0,87; 1,37]	4,20 [-7,00; 15,40]	0,96 [0,69; 1,33]
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	32/82 (39,0)	NA [9,27; NA]	15/39 (38,5)	NA [2,86; NA]	1,04 [0,47; 2,27]	1,02 [0,63; 1,66]	0,80 [-17,70; 19,40]	0,84 [0,45; 1,57]
Nein	358/724 (49,4)	22,31 [10,19; NA]	159/362 (43,9)	29,47 [7,46; NA]	1,25 [0,97; 1,61]	1,13 [0,98; 1,29]	5,50 [-0,80; 11,80]	1,01 [0,84; 1,23]
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verbesserung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	326/673 (48,4)	25,73 [10,84; NA]	148/336 (44,0)	29,47 [8,31; NA]	1,20 [0,92; 1,56]	1,10 [0,95; 1,27]	4,40 [-2,10; 10,90]	1,00 [0,82; 1,22]
N1	64/133 (48,1)	66,83 [5,75; 66,83]	26/65 (40,0)	NA [3,78; NA]	1,40 [0,77; 2,55]	1,21 [0,85; 1,71]	8,30 [-6,40; 23,00]	1,01 [0,63; 1,61]
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	311/806 (38,6)	NA [NA; NA]	127/401 (31,7)	NA [NA; NA]	1,36 [1,06; 1,76]	1,22 [1,03; 1,44]	7,00 [1,40; 12,60]	1,07 [0,87; 1,32]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: Alter								
< 65	44/106 (41,5)	NA [29,50; NA]	13/43 (30,2)	NA [11,07; NA]	1,58 [0,73; 3,43]	1,32 [0,81; 2,16]	10,30 [-6,50; 27,20]	1,12 [0,59; 2,12]
65- < 75	116/307 (37,8)	NA [48,10; NA]	50/169 (29,6)	NA [NA; NA]	1,45 [0,96; 2,18]	1,28 [0,97; 1,68]	8,20 [-0,60; 16,90]	1,06 [0,76; 1,50]
≥ 75	151/393 (38,4)	NA [44,19; NA]	64/189 (33,9)	NA [NA; NA]	1,21 [0,84; 1,75]	1,13 [0,90; 1,43]	4,50 [-3,80; 12,80]	1,00 [0,74; 1,35]
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	197/524 (37,6)	NA [NA; NA]	80/276 (29,0)	NA [NA; NA]	1,51 [1,10; 2,07]	1,31 [1,06; 1,63]	9,00 [2,30; 15,80]	1,13 [0,87; 1,48]
Schwarz	18/48 (37,5)	NA [10,12; NA]	8/20 (40,0)	NA [1,02; NA]	1,02 [0,36; 2,86]	1,01 [0,51; 2,02]	0,50 [-26,60; 27,60]	0,83 [0,35; 1,98]
Asiatischer Herkunft	39/93 (41,9)	NA [4,67; NA]	18/47 (38,3)	NA [4,70; NA]	1,17 [0,56; 2,46]	1,10 [0,69; 1,75]	3,80 [-13,80; 21,40]	1,12 [0,62; 2,01]
andere Herkunft	57/141 (40,4)	NA [29,44; NA]	21/58 (36,2)	NA [7,46; NA]	1,23 [0,65; 2,32]	1,14 [0,76; 1,69]	4,90 [-10,10; 20,00]	0,97 [0,58; 1,63]
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	103/285 (36,1)	NA [NA; NA]	41/134 (30,6)	NA [NA; NA]	1,28 [0,83; 1,98]	1,18 [0,88; 1,59]	5,60 [-4,20; 15,30]	1,03 [0,71; 1,49]
Europa	158/395 (40,0)	NA [47,84; NA]	64/204 (31,4)	NA [NA; NA]	1,46 [1,02; 2,09]	1,27 [1,01; 1,61]	8,60 [0,60; 16,50]	1,06 [0,79; 1,43]
Rest der Welt	50/126 (39,7)	NA [7,23; NA]	22/63 (34,9)	NA [4,73; NA]	1,30 [0,69; 2,46]	1,18 [0,78; 1,79]	6,20 [-8,60; 20,90]	1,20 [0,71; 2,01]
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	61/156 (39,1)	48,10 [36,83; NA]	28/84 (33,3)	NA [11,14; NA]	1,35 [0,77; 2,36]	1,20 [0,85; 1,72]	6,80 [-5,80; 19,40]	0,93 [0,58; 1,48]
≥ 2	247/645 (38,3)	NA [NA; NA]	99/316 (31,3)	NA [NA; NA]	1,36 [1,02; 1,82]	1,22 [1,01; 1,48]	7,00 [0,70; 13,30]	1,12 [0,88; 1,41]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	239/623 (38,4)	NA [NA; NA]	98/311 (31,5)	NA [NA; NA]	1,38 [1,03; 1,85]	1,23 [1,02; 1,49]	7,30 [0,90; 13,60]	1,06 [0,83; 1,35]
1	72/183 (39,3)	NA [33,31; NA]	29/89 (32,6)	NA [14,85; NA]	1,30 [0,76; 2,22]	1,19 [0,83; 1,69]	6,10 [-6,10; 18,30]	1,12 [0,72; 1,74]
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	152/406 (37,4)	NA [NA; NA]	64/201 (31,8)	NA [NA; NA]	1,33 [0,92; 1,91]	1,20 [0,95; 1,51]	6,30 [-1,60; 14,30]	1,09 [0,80; 1,47]
> Median	159/400 (39,8)	NA [NA; NA]	63/200 (31,5)	NA [NA; NA]	1,42 [0,99; 2,04]	1,26 [0,99; 1,59]	8,10 [0,00; 16,20]	1,07 [0,79; 1,44]
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	216/576 (37,5)	NA [NA; NA]	86/284 (30,3)	NA [NA; NA]	1,39 [1,02; 1,88]	1,24 [1,01; 1,52]	7,30 [0,70; 13,90]	1,11 [0,86; 1,43]
>6 Monate	95/230 (41,3)	NA [41,40; NA]	41/117 (35,0)	NA [NA; NA]	1,31 [0,82; 2,08]	1,18 [0,88; 1,57]	6,20 [-4,50; 16,80]	0,99 [0,68; 1,44]
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	21/82 (25,6)	NA [NA; NA]	8/39 (20,5)	NA [NA; NA]	1,34 [0,53; 3,38]	1,26 [0,61; 2,61]	5,20 [-10,60; 21,10]	1,18 [0,52; 2,67]
Nein	290/724 (40,1)	NA [48,10; NA]	119/362 (32,9)	NA [NA; NA]	1,37 [1,05; 1,78]	1,22 [1,03; 1,45]	7,20 [1,20; 13,20]	1,06 [0,86; 1,32]
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	264/673 (39,2)	NA [NA; NA]	107/336 (31,8)	NA [NA; NA]	1,39 [1,05; 1,83]	1,23 [1,03; 1,48]	7,40 [1,30; 13,60]	1,11 [0,89; 1,40]
N1	47/133 (35,3)	NA [NA; NA]	20/65 (30,8)	NA [12,29; NA]	1,24 [0,66; 2,35]	1,16 [0,75; 1,77]	4,80 [-9,10; 18,60]	0,85 [0,50; 1,46]
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	599/806 (74,3)	3,71 [2,89; 4,60]	273/401 (68,1)	3,81 [2,86; 5,52]	1,36 [1,05; 1,77]	1,09 [1,01; 1,18]	6,30 [0,80; 11,70]	1,00 [0,86; 1,15]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: Alter								
< 65	66/106 (62,3)	7,39 [4,60; 12,91]	31/43 (72,1)	4,89 [2,79; 7,49]	0,69 [0,32; 1,50]	0,88 [0,69; 1,13]	-8,30 [-25,00; 8,50]	0,69 [0,43; 1,09]
65- < 75	234/307 (76,2)	2,89 [2,79; 4,67]	109/169 (64,5)	3,71 [2,83; 7,36]	1,82 [1,20; 2,76]	1,19 [1,05; 1,35]	12,10 [3,50; 20,70]	1,12 [0,88; 1,42]
≥ 75	299/393 (76,1)	3,61 [2,83; 3,84]	133/189 (70,4)	3,71 [2,73; 5,55]	1,40 [0,95; 2,08]	1,09 [0,98; 1,22]	6,50 [-1,20; 14,30]	1,01 [0,82; 1,25]
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	387/524 (73,9)	3,84 [3,61; 5,32]	188/276 (68,1)	3,88 [2,89; 5,58]	1,31 [0,95; 1,81]	1,08 [0,98; 1,19]	5,60 [-1,10; 12,30]	0,96 [0,80; 1,15]
Schwarz	34/48 (70,8)	2,35 [1,81; 4,63]	8/20 (40,0)	20,40 [18,40; NA]	4,07 [1,25; 13,23]	1,77 [1,02; 3,07]	31,10 [6,60; 55,70]	2,65 [1,18; 5,96]
Asiatischer Herkunft	68/93 (73,1)	2,83 [1,91; 6,54]	34/47 (72,3)	2,83 [1,87; 6,57]	1,13 [0,50; 2,52]	1,03 [0,83; 1,28]	2,40 [-13,80; 18,60]	0,84 [0,53; 1,31]
andere Herkunft	110/141 (78,0)	2,89 [1,91; 3,78]	43/58 (74,1)	2,81 [1,05; 4,67]	1,22 [0,60; 2,50]	1,05 [0,87; 1,26]	3,70 [-9,70; 17,00]	0,91 [0,63; 1,32]
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	202/285 (70,9)	3,78 [2,79; 5,42]	91/134 (67,9)	3,88 [2,83; 7,42]	1,17 [0,75; 1,82]	1,05 [0,91; 1,20]	3,20 [-6,30; 12,70]	1,00 [0,77; 1,30]
Europa	302/395 (76,5)	3,71 [2,86; 4,63]	140/204 (68,6)	3,12 [2,73; 4,86]	1,46 [1,00; 2,13]	1,11 [1,00; 1,24]	7,50 [-0,10; 15,20]	0,98 [0,80; 1,21]
Rest der Welt	95/126 (75,4)	3,71 [1,97; 5,55]	42/63 (66,7)	5,55 [1,91; 8,38]	1,58 [0,81; 3,07]	1,14 [0,93; 1,41]	9,40 [-4,70; 23,60]	1,08 [0,73; 1,58]
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	117/156 (75,0)	3,25 [2,07; 3,98]	52/84 (61,9)	6,41 [2,04; 10,15]	1,94 [1,09; 3,46]	1,23 [1,01; 1,48]	13,80 [1,50; 26,10]	1,23 [0,88; 1,73]
≥ 2	479/645 (74,3)	3,71 [2,89; 4,67]	220/316 (69,6)	3,71 [2,86; 4,80]	1,26 [0,93; 1,70]	1,07 [0,98; 1,16]	4,60 [-1,50; 10,70]	0,95 [0,80; 1,12]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	456/623 (73,2)	3,75 [3,06; 4,76]	210/311 (67,5)	4,63 [2,89; 5,58]	1,32 [0,98; 1,77]	1,08 [0,99; 1,19]	5,70 [-0,60; 12,00]	0,98 [0,83; 1,16]
1	143/183 (78,1)	2,86 [1,91; 3,75]	63/89 (70,8)	2,92 [1,94; 4,63]	1,59 [0,88; 2,86]	1,12 [0,96; 1,31]	8,50 [-2,60; 19,60]	1,07 [0,79; 1,47]
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	300/406 (73,9)	3,68 [2,79; 4,67]	143/201 (71,1)	4,63 [2,86; 5,58]	1,15 [0,78; 1,68]	1,04 [0,93; 1,16]	2,70 [-4,90; 10,40]	1,02 [0,83; 1,25]
> Median	299/400 (74,8)	3,71 [2,89; 4,70]	130/200 (65,0)	3,71 [2,79; 5,58]	1,54 [1,06; 2,22]	1,14 [1,01; 1,28]	9,00 [1,10; 16,90]	0,95 [0,76; 1,17]
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	419/576 (72,7)	3,71 [2,86; 4,67]	192/284 (67,6)	2,92 [2,79; 4,63]	1,28 [0,94; 1,75]	1,08 [0,98; 1,18]	5,20 [-1,40; 11,70]	0,93 [0,78; 1,11]
>6 Monate	180/230 (78,3)	3,71 [2,83; 4,63]	81/117 (69,2)	5,58 [3,71; 10,12]	1,60 [0,97; 2,65]	1,13 [0,98; 1,30]	9,00 [-0,90; 18,90]	1,16 [0,88; 1,52]
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	63/82 (76,8)	2,78 [1,87; 4,73]	27/39 (69,2)	3,75 [1,91; 7,49]	1,51 [0,64; 3,58]	1,11 [0,88; 1,42]	7,90 [-9,00; 24,90]	1,16 [0,73; 1,85]
Nein	536/724 (74,0)	3,71 [2,92; 4,63]	246/362 (68,0)	3,81 [2,86; 5,55]	1,35 [1,02; 1,78]	1,09 [1,00; 1,18]	6,10 [0,30; 11,90]	0,98 [0,84; 1,14]
FACT-P FACT-G, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	506/673 (75,2)	3,68 [2,83; 3,84]	231/336 (68,8)	3,91 [2,89; 5,58]	1,38 [1,03; 1,84]	1,09 [1,00; 1,19]	6,40 [0,50; 12,40]	1,02 [0,87; 1,20]
N1	93/133 (69,9)	4,73 [2,86; 7,46]	42/65 (64,6)	2,92 [1,94; 5,55]	1,29 [0,68; 2,43]	1,08 [0,88; 1,34]	5,50 [-8,40; 19,30]	0,86 [0,59; 1,26]
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	541/806 (67,1)	6,47 [4,73; 7,42]	242/401 (60,3)	7,16 [4,63; 8,44]	1,34 [1,05; 1,72]	1,11 [1,01; 1,22]	6,80 [1,10; 12,60]	0,97 [0,83; 1,14]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: Alter								
< 65	54/106 (50,9)	16,62 [9,23; NA]	24/43 (55,8)	7,26 [3,71; 22,11]	0,81 [0,39; 1,68]	0,91 [0,66; 1,25]	-5,20 [-22,90; 12,50]	0,65 [0,39; 1,09]
65- < 75	214/307 (69,7)	6,47 [4,67; 8,31]	101/169 (59,8)	5,85 [3,75; 9,46]	1,58 [1,06; 2,36]	1,17 [1,01; 1,35]	10,20 [1,20; 19,10]	1,01 [0,79; 1,29]
≥ 75	273/393 (69,5)	4,63 [3,71; 6,47]	117/189 (61,9)	6,64 [3,81; 10,19]	1,45 [1,01; 2,09]	1,14 [1,00; 1,29]	8,30 [0,00; 16,60]	1,06 [0,85; 1,33]
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	345/524 (65,8)	7,49 [5,78; 9,30]	166/276 (60,1)	7,36 [4,63; 8,57]	1,28 [0,95; 1,73]	1,10 [0,98; 1,23]	5,80 [-1,30; 12,90]	0,92 [0,76; 1,11]
Schwarz	32/48 (66,7)	3,40 [1,87; 14,75]	6/20 (30,0)	NA [18,40; NA]	5,17 [1,52; 17,60]	2,21 [1,12; 4,38]	36,80 [13,00; 60,60]	3,36 [1,38; 8,20]
Asiatischer Herkunft	63/93 (67,7)	5,49 [2,07; 7,42]	30/47 (63,8)	3,75 [1,91; 14,88]	1,21 [0,57; 2,61]	1,07 [0,83; 1,37]	4,30 [-12,80; 21,40]	0,96 [0,60; 1,53]
andere Herkunft	101/141 (71,6)	3,84 [2,92; 6,57]	40/58 (69,0)	2,99 [1,87; 9,46]	1,10 [0,56; 2,14]	1,03 [0,83; 1,27]	1,90 [-12,30; 16,20]	0,87 [0,60; 1,27]
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	178/285 (62,5)	7,39 [4,67; 11,07]	78/134 (58,2)	7,42 [3,91; 14,88]	1,21 [0,80; 1,84]	1,08 [0,91; 1,28]	4,60 [-5,50; 14,70]	1,01 [0,77; 1,33]
Europa	273/395 (69,1)	6,47 [3,98; 8,31]	127/204 (62,3)	5,58 [3,75; 8,44]	1,37 [0,96; 1,95]	1,11 [0,98; 1,26]	7,10 [-1,00; 15,20]	0,94 [0,76; 1,17]
Rest der Welt	90/126 (71,4)	5,49 [3,55; 7,13]	37/63 (58,7)	7,42 [2,83; 14,88]	1,70 [0,89; 3,22]	1,20 [0,95; 1,52]	11,90 [-2,80; 26,60]	1,09 [0,73; 1,63]
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	107/156 (68,6)	3,84 [3,02; 7,39]	46/84 (54,8)	7,39 [4,63; 18,43]	1,88 [1,08; 3,26]	1,27 [1,01; 1,58]	14,50 [1,70; 27,30]	1,27 [0,89; 1,82]
≥ 2	431/645 (66,8)	6,54 [5,49; 8,31]	195/316 (61,7)	5,62 [3,81; 8,44]	1,25 [0,94; 1,65]	1,08 [0,98; 1,20]	5,10 [-1,40; 11,60]	0,92 [0,77; 1,09]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	414/623 (66,5)	6,54 [5,55; 8,31]	186/311 (59,8)	7,39 [4,63; 10,12]	1,34 [1,01; 1,78]	1,11 [1,00; 1,24]	6,90 [0,30; 13,50]	0,95 [0,80; 1,14]
1	127/183 (69,4)	3,78 [2,79; 7,26]	56/89 (62,9)	5,52 [3,68; 8,41]	1,37 [0,79; 2,37]	1,11 [0,92; 1,33]	6,80 [-5,10; 18,80]	1,05 [0,76; 1,46]
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	270/406 (66,5)	5,78 [4,57; 8,31]	126/201 (62,7)	7,36 [4,57; 10,12]	1,19 [0,84; 1,70]	1,06 [0,94; 1,21]	4,10 [-4,10; 12,20]	1,00 [0,81; 1,25]
> Median	271/400 (67,8)	6,50 [4,67; 8,31]	116/200 (58,0)	6,41 [3,71; 10,15]	1,49 [1,05; 2,12]	1,16 [1,01; 1,33]	9,20 [1,00; 17,50]	0,92 [0,73; 1,15]
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	375/576 (65,1)	6,54 [5,42; 8,35]	172/284 (60,6)	5,85 [3,75; 8,44]	1,22 [0,91; 1,63]	1,08 [0,96; 1,20]	4,60 [-2,30; 11,50]	0,88 [0,73; 1,06]
>6 Monate	166/230 (72,2)	4,73 [3,71; 7,42]	70/117 (59,8)	7,42 [5,52; 16,59]	1,73 [1,09; 2,76]	1,21 [1,02; 1,43]	12,30 [1,70; 23,00]	1,22 [0,92; 1,62]
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	55/82 (67,1)	5,78 [2,56; 9,17]	19/39 (48,7)	7,98 [3,68; NA]	2,14 [0,99; 4,64]	1,38 [0,97; 1,98]	18,70 [-0,20; 37,50]	1,41 [0,83; 2,41]
Nein	486/724 (67,1)	6,50 [4,70; 7,52]	223/362 (61,6)	6,57 [4,60; 8,44]	1,27 [0,98; 1,66]	1,09 [0,99; 1,20]	5,60 [-0,50; 11,60]	0,94 [0,80; 1,10]
FACT-P FACT-G, MID 7 - Verschlechterung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	460/673 (68,4)	5,72 [4,63; 7,13]	203/336 (60,4)	7,26 [4,63; 9,36]	1,42 [1,08; 1,86]	1,13 [1,02; 1,25]	8,00 [1,60; 14,30]	1,02 [0,86; 1,21]
N1	81/133 (60,9)	9,23 [5,49; 18,63]	39/65 (60,0)	5,55 [3,12; 11,73]	1,05 [0,57; 1,92]	1,02 [0,80; 1,30]	1,10 [-13,40; 15,70]	0,75 [0,50; 1,12]
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	497/806 (61,7)	9,30 [7,39; 14,65]	201/401 (50,1)	13,01 [8,44; 18,50]	1,61 [1,26; 2,05]	1,23 [1,10; 1,38]	11,60 [5,70; 17,50]	1,06 [0,90; 1,25]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: Alter								
< 65	50/106 (47,2)	40,48 [14,78; NA]	15/43 (34,9)	22,11 [9,23; NA]	1,59 [0,77; 3,30]	1,33 [0,84; 2,11]	11,80 [-6,10; 29,60]	0,92 [0,50; 1,70]
65- < 75	199/307 (64,8)	8,35 [6,47; 16,53]	81/169 (47,9)	11,73 [7,36; NA]	2,08 [1,41; 3,06]	1,37 [1,15; 1,63]	17,50 [8,30; 26,70]	1,15 [0,88; 1,51]
≥ 75	248/393 (63,1)	7,26 [4,70; 11,27]	105/189 (55,6)	11,24 [5,58; 18,43]	1,40 [0,98; 1,99]	1,15 [0,99; 1,33]	8,10 [-0,50; 16,60]	1,04 [0,82; 1,31]
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	316/524 (60,3)	12,98 [9,17; 18,46]	131/276 (47,5)	14,82 [9,27; 19,35]	1,70 [1,27; 2,28]	1,27 [1,11; 1,47]	13,00 [5,80; 20,20]	1,05 [0,85; 1,29]
Schwarz	29/48 (60,4)	6,95 [1,91; 25,79]	5/20 (25,0)	NA [18,43; NA]	4,41 [1,35; 14,44]	2,39 [1,08; 5,28]	35,20 [11,10; 59,20]	3,15 [1,20; 8,26]
Asiatischer Herkunft	56/93 (60,2)	7,42 [3,75; 29,14]	28/47 (59,6)	5,55 [2,92; 18,50]	1,07 [0,51; 2,23]	1,03 [0,77; 1,37]	1,60 [-16,10; 19,40]	0,91 [0,56; 1,49]
andere Herkunft	96/141 (68,1)	5,55 [3,71; 7,85]	37/58 (63,8)	4,86 [1,91; 13,01]	1,18 [0,62; 2,25]	1,06 [0,84; 1,34]	3,70 [-11,00; 18,50]	0,88 [0,60; 1,31]
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	165/285 (57,9)	11,93 [6,67; 22,08]	61/134 (45,5)	18,50 [9,27; NA]	1,68 [1,11; 2,55]	1,28 [1,04; 1,59]	12,90 [2,70; 23,10]	1,18 [0,87; 1,60]
Europa	251/395 (63,5)	9,17 [6,50; 14,75]	107/204 (52,5)	10,25 [5,62; 16,59]	1,59 [1,13; 2,25]	1,22 [1,05; 1,42]	11,40 [3,00; 19,80]	1,02 [0,81; 1,29]
Rest der Welt	81/126 (64,3)	7,39 [4,67; 14,75]	33/63 (52,4)	11,11 [4,63; 36,83]	1,60 [0,86; 2,96]	1,22 [0,93; 1,60]	11,50 [-3,70; 26,80]	1,06 [0,69; 1,62]
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	101/156 (64,7)	8,35 [3,84; 14,78]	37/84 (44,0)	18,43 [6,64; NA]	2,41 [1,40; 4,17]	1,49 [1,14; 1,95]	21,40 [8,40; 34,30]	1,41 [0,95; 2,07]
≥ 2	393/645 (60,9)	9,33 [7,39; 14,75]	163/316 (51,6)	11,73 [7,88; 18,50]	1,46 [1,11; 1,92]	1,18 [1,04; 1,34]	9,40 [2,70; 16,00]	1,00 [0,83; 1,20]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	377/623 (60,5)	11,20 [7,85; 16,43]	151/311 (48,6)	14,88 [9,46; 20,07]	1,64 [1,25; 2,16]	1,25 [1,10; 1,43]	12,20 [5,50; 19,00]	1,06 [0,87; 1,28]
1	120/183 (65,6)	6,47 [2,99; 11,27]	50/89 (56,2)	7,88 [4,63; 14,88]	1,48 [0,88; 2,50]	1,16 [0,94; 1,43]	9,20 [-3,20; 21,60]	1,08 [0,77; 1,52]
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	247/406 (60,8)	9,33 [6,54; 14,78]	105/201 (52,2)	14,72 [7,52; 22,11]	1,43 [1,02; 2,01]	1,17 [1,00; 1,36]	8,80 [0,30; 17,30]	1,08 [0,85; 1,36]
> Median	250/400 (62,5)	9,27 [6,57; 16,33]	96/200 (48,0)	10,25 [6,47; 18,50]	1,78 [1,26; 2,52]	1,29 [1,10; 1,52]	14,00 [5,60; 22,40]	1,02 [0,80; 1,30]
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	344/576 (59,7)	11,93 [7,56; 16,43]	145/284 (51,1)	10,25 [7,59; 18,43]	1,43 [1,07; 1,90]	1,17 [1,03; 1,34]	8,70 [1,70; 15,80]	0,94 [0,77; 1,14]
>6 Monate	153/230 (66,5)	7,39 [4,73; 11,34]	56/117 (47,9)	16,59 [7,42; NA]	2,18 [1,38; 3,44]	1,39 [1,13; 1,72]	18,70 [7,80; 29,50]	1,40 [1,03; 1,92]
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	46/82 (56,1)	11,20 [4,73; 37,68]	17/39 (43,6)	14,88 [3,68; NA]	1,67 [0,77; 3,60]	1,29 [0,86; 1,93]	12,70 [-6,20; 31,60]	1,15 [0,65; 2,02]
Nein	451/724 (62,3)	9,27 [7,39; 14,69]	184/362 (50,8)	12,26 [7,59; 18,50]	1,60 [1,24; 2,06]	1,23 [1,09; 1,38]	11,50 [5,20; 17,70]	1,05 [0,88; 1,25]
FACT-P FACT-G, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	424/673 (63,0)	8,38 [6,54; 12,95]	170/336 (50,6)	14,72 [9,23; 18,53]	1,66 [1,28; 2,17]	1,25 [1,10; 1,41]	12,40 [5,90; 18,90]	1,10 [0,92; 1,32]
N1	73/133 (54,9)	16,49 [7,26; 44,12]	31/65 (47,7)	8,38 [4,60; NA]	1,35 [0,74; 2,45]	1,16 [0,86; 1,55]	7,40 [-7,40; 22,20]	0,85 [0,55; 1,32]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen a: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 8: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P – FACT-P Total Score

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P Total Score, MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	380/806 (47,1)	36,17 [15,01; NA]	165/401 (41,1)	NA [11,11; NA]	1,28 [1,00; 1,63]	1,15 [1,00; 1,32]	6,10 [0,10; 12,00]	1,01 [0,84; 1,22]
FACT-P Total Score, MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: Alter								
< 65	48/106 (45,3)	NA [14,75; NA]	13/43 (30,2)	NA [8,48; NA]	1,88 [0,88; 4,01]	1,47 [0,90; 2,38]	14,80 [-2,30; 31,90]	1,29 [0,69; 2,43]
65- < 75	150/307 (48,9)	26,05 [11,11; NA]	65/169 (38,5)	NA [9,17; NA]	1,53 [1,04; 2,25]	1,27 [1,02; 1,59]	10,50 [1,20; 19,80]	1,14 [0,84; 1,53]
≥ 75	182/393 (46,3)	36,86 [10,88; NA]	87/189 (46,0)	12,91 [5,85; NA]	1,02 [0,72; 1,45]	1,01 [0,84; 1,22]	0,60 [-8,10; 9,20]	0,87 [0,67; 1,13]
FACT-P Total Score, MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	247/524 (47,1)	36,83 [14,75; NA]	107/276 (38,8)	NA [11,07; NA]	1,42 [1,06; 1,92]	1,22 [1,03; 1,46]	8,60 [1,50; 15,80]	1,04 [0,83; 1,32]
Schwarz	22/48 (45,8)	41,40 [4,70; NA]	12/20 (60,0)	3,81 [0,95; NA]	0,55 [0,19; 1,55]	0,74 [0,45; 1,22]	-15,60 [-42,20; 10,90]	0,57 [0,27; 1,20]
Asiatischer Herkunft	45/93 (48,4)	8,51 [3,71; NA]	21/47 (44,7)	NA [3,71; NA]	1,21 [0,58; 2,53]	1,10 [0,75; 1,63]	4,50 [-13,10; 22,20]	1,16 [0,68; 2,00]
andere Herkunft	66/141 (46,8)	34,46 [9,17; NA]	25/58 (43,1)	16,26 [7,42; NA]	1,23 [0,66; 2,31]	1,12 [0,80; 1,58]	5,10 [-10,10; 20,40]	1,02 [0,64; 1,65]
FACT-P Total Score, MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	131/285 (46,0)	36,83 [11,11; NA]	60/134 (44,8)	12,91 [6,50; NA]	1,04 [0,69; 1,56]	1,02 [0,81; 1,28]	0,90 [-9,50; 11,30]	0,88 [0,64; 1,20]
Europa	189/395 (47,8)	36,17 [14,85; NA]	80/204 (39,2)	NA [9,20; NA]	1,44 [1,02; 2,03]	1,22 [1,00; 1,49]	8,80 [0,50; 17,10]	1,02 [0,78; 1,34]
Rest der Welt	60/126 (47,6)	10,32 [3,81; NA]	25/63 (39,7)	NA [11,11; NA]	1,46 [0,78; 2,72]	1,24 [0,86; 1,78]	9,20 [-5,80; 24,20]	1,32 [0,81; 2,13]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P Total Score, MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	75/156 (48,1)	29,50 [8,31; NA]	35/84 (41,7)	12,91 [4,63; NA]	1,31 [0,77; 2,22]	1,16 [0,86; 1,57]	6,90 [-6,50; 20,30]	0,98 [0,64; 1,49]
≥ 2	302/645 (46,8)	36,83 [14,85; NA]	130/316 (41,1)	NA [11,11; NA]	1,26 [0,96; 1,66]	1,14 [0,97; 1,33]	5,70 [-0,90; 12,40]	1,01 [0,82; 1,25]
FACT-P Total Score, MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	290/623 (46,5)	40,44 [18,43; NA]	130/311 (41,8)	NA [9,20; NA]	1,23 [0,93; 1,63]	1,12 [0,96; 1,31]	5,10 [-1,60; 11,80]	0,96 [0,78; 1,19]
1	90/183 (49,2)	20,80 [8,35; NA]	35/89 (39,3)	24,51 [8,41; NA]	1,51 [0,90; 2,53]	1,26 [0,93; 1,71]	10,10 [-2,50; 22,70]	1,18 [0,79; 1,77]
FACT-P Total Score, MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	188/406 (46,3)	36,17 [14,75; NA]	84/201 (41,8)	NA [9,20; NA]	1,22 [0,86; 1,72]	1,12 [0,92; 1,35]	4,90 [-3,50; 13,30]	1,02 [0,78; 1,33]
> Median	192/400 (48,0)	34,46 [12,91; NA]	81/200 (40,5)	24,51 [9,17; NA]	1,32 [0,94; 1,86]	1,17 [0,96; 1,43]	7,00 [-1,50; 15,40]	1,03 [0,79; 1,34]
FACT-P Total Score, MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	266/576 (46,2)	40,44 [14,85; NA]	113/284 (39,8)	NA [11,11; NA]	1,30 [0,98; 1,74]	1,16 [0,98; 1,38]	6,50 [-0,50; 13,40]	1,00 [0,80; 1,26]
>6 Monate	114/230 (49,6)	26,05 [8,31; NA]	52/117 (44,4)	24,51 [6,37; NA]	1,22 [0,79; 1,91]	1,11 [0,88; 1,42]	5,10 [-6,10; 16,30]	1,03 [0,74; 1,45]
FACT-P Total Score, MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	28/82 (34,1)	NA [NA; NA]	14/39 (35,9)	NA [5,58; NA]	0,93 [0,42; 2,05]	0,95 [0,56; 1,61]	-1,70 [-20,00; 16,70]	0,82 [0,43; 1,57]
Nein	352/724 (48,6)	29,27 [14,72; 55,56]	151/362 (41,7)	NA [9,30; NA]	1,32 [1,03; 1,71]	1,17 [1,01; 1,34]	6,90 [0,70; 13,20]	1,03 [0,85; 1,25]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P Total Score, MID 10 - Verbesserung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	317/673 (47,1)	36,17 [14,75; NA]	144/336 (42,9)	24,51 [9,20; NA]	1,19 [0,91; 1,55]	1,10 [0,95; 1,27]	4,30 [-2,20; 10,80]	1,00 [0,82; 1,22]
N1	63/133 (47,4)	29,50 [11,11; NA]	21/65 (32,3)	NA [12,98; NA]	1,89 [1,02; 3,50]	1,47 [0,99; 2,19]	15,30 [1,00; 29,60]	1,11 [0,67; 1,85]
FACT-P Total Score, MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	544/806 (67,5)	6,60 [5,55; 8,28]	230/401 (57,4)	8,38 [6,47; 12,95]	1,56 [1,21; 1,99]	1,18 [1,07; 1,30]	10,20 [4,40; 16,00]	1,04 [0,89; 1,22]
FACT-P Total Score, MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: Alter								
< 65	57/106 (53,8)	14,75 [8,28; NA]	21/43 (48,8)	13,37 [4,67; NA]	1,29 [0,63; 2,63]	1,14 [0,78; 1,65]	6,50 [-11,70; 24,70]	0,89 [0,52; 1,52]
65- < 75	209/307 (68,1)	7,52 [6,47; 11,11]	89/169 (52,7)	9,53 [5,85; 18,50]	1,97 [1,33; 2,91]	1,30 [1,10; 1,53]	15,70 [6,60; 24,80]	1,05 [0,82; 1,36]
≥ 75	278/393 (70,7)	4,63 [3,71; 6,44]	120/189 (63,5)	7,42 [4,67; 13,08]	1,45 [1,00; 2,10]	1,13 [0,99; 1,28]	8,00 [-0,20; 16,20]	1,07 [0,86; 1,34]
FACT-P Total Score, MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	354/524 (67,6)	7,82 [6,47; 9,36]	159/276 (57,6)	8,44 [6,67; 12,95]	1,53 [1,13; 2,07]	1,17 [1,04; 1,31]	9,80 [2,70; 16,80]	0,99 [0,81; 1,20]
Schwarz	33/48 (68,8)	2,79 [1,91; 8,31]	5/20 (25,0)	NA [18,40; NA]	8,60 [2,18; 33,97]	2,74 [1,29; 5,85]	44,10 [21,90; 66,20]	4,14 [1,59; 10,81]
Asiatischer Herkunft	55/93 (59,1)	7,42 [3,84; 29,14]	27/47 (57,4)	7,42 [2,79; 20,27]	1,09 [0,53; 2,27]	1,04 [0,77; 1,40]	2,10 [-15,70; 20,00]	0,83 [0,50; 1,35]
andere Herkunft	102/141 (72,3)	5,42 [3,75; 7,39]	39/58 (67,2)	4,80 [2,79; 11,04]	1,26 [0,65; 2,45]	1,07 [0,87; 1,33]	4,90 [-9,40; 19,20]	0,89 [0,61; 1,30]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P Total Score, MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	184/285 (64,6)	7,00 [4,70; 10,19]	74/134 (55,2)	9,53 [5,85; 18,40]	1,50 [0,99; 2,30]	1,18 [0,99; 1,40]	9,70 [-0,40; 19,70]	1,09 [0,83; 1,45]
Europa	280/395 (70,9)	6,47 [4,63; 7,92]	122/204 (59,8)	7,42 [4,86; 12,95]	1,63 [1,14; 2,33]	1,18 [1,04; 1,35]	11,00 [2,90; 19,10]	1,04 [0,83; 1,29]
Rest der Welt	80/126 (63,5)	8,28 [5,49; 14,36]	34/63 (54,0)	8,38 [3,71; 20,27]	1,44 [0,77; 2,66]	1,16 [0,89; 1,52]	8,90 [-6,30; 24,10]	0,97 [0,64; 1,48]
FACT-P Total Score, MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	107/156 (68,6)	6,47 [3,78; 10,12]	46/84 (54,8)	7,33 [3,81; 22,14]	1,84 [1,06; 3,18]	1,26 [1,01; 1,58]	14,40 [1,40; 27,40]	1,12 [0,78; 1,60]
≥ 2	435/645 (67,4)	6,60 [5,55; 8,28]	183/316 (57,9)	8,44 [7,26; 13,08]	1,51 [1,14; 2,00]	1,17 [1,05; 1,30]	9,60 [3,10; 16,10]	1,03 [0,86; 1,23]
FACT-P Total Score, MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	410/623 (65,8)	7,42 [6,24; 9,27]	174/311 (55,9)	9,23 [6,67; 15,70]	1,52 [1,15; 2,01]	1,18 [1,05; 1,32]	9,90 [3,20; 16,50]	1,01 [0,84; 1,21]
1	134/183 (73,2)	3,84 [2,86; 6,60]	56/89 (62,9)	7,39 [3,78; 12,91]	1,72 [0,99; 2,99]	1,18 [0,99; 1,42]	11,40 [-0,40; 23,30]	1,11 [0,80; 1,54]
FACT-P Total Score, MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	276/406 (68,0)	6,54 [4,67; 8,38]	119/201 (59,2)	8,35 [5,55; 16,26]	1,49 [1,05; 2,12]	1,15 [1,01; 1,32]	9,10 [0,90; 17,30]	1,10 [0,88; 1,37]
> Median	268/400 (67,0)	6,67 [5,58; 8,35]	111/200 (55,5)	9,53 [6,41; 13,08]	1,57 [1,10; 2,23]	1,19 [1,03; 1,37]	10,40 [2,20; 18,70]	0,95 [0,75; 1,19]
FACT-P Total Score, MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	377/576 (65,5)	7,39 [5,58; 9,17]	161/284 (56,7)	7,49 [5,55; 10,32]	1,46 [1,09; 1,95]	1,16 [1,03; 1,30]	8,90 [1,90; 15,80]	0,95 [0,79; 1,15]
>6 Monate	167/230 (72,6)	5,68 [3,84; 7,85]	69/117 (59,0)	12,91 [7,26; 18,40]	1,83 [1,15; 2,93]	1,23 [1,04; 1,46]	13,60 [2,90; 24,20]	1,26 [0,95; 1,69]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P Total Score, MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	57/82 (69,5)	6,44 [3,75; 11,11]	24/39 (61,5)	10,22 [4,63; 20,04]	1,48 [0,66; 3,30]	1,14 [0,86; 1,52]	8,80 [-9,40; 26,90]	1,14 [0,70; 1,86]
Nein	487/724 (67,3)	7,00 [5,55; 8,28]	206/362 (56,9)	8,38 [5,72; 13,37]	1,56 [1,20; 2,03]	1,18 [1,07; 1,31]	10,40 [4,30; 16,50]	1,03 [0,87; 1,22]
FACT-P Total Score, MID 10 - Verschlechterung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	466/673 (69,2)	6,50 [4,96; 7,52]	198/336 (58,9)	8,38 [6,47; 12,95]	1,57 [1,20; 2,06]	1,18 [1,06; 1,30]	10,30 [4,00; 16,60]	1,05 [0,89; 1,24]
N1	78/133 (58,6)	8,38 [5,49; 16,49]	32/65 (49,2)	10,22 [2,92; 20,27]	1,49 [0,82; 2,71]	1,20 [0,90; 1,59]	9,80 [-4,90; 24,50]	0,98 [0,64; 1,51]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen								
a: ITT-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 9: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P – TOI

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P TOI, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	465/806 (57,7)	7,42 [5,55; 10,22]	214/401 (53,4)	5,62 [4,63; 10,15]	1,19 [0,94; 1,52]	1,08 [0,97; 1,21]	4,40 [-1,60; 10,30]	0,98 [0,83; 1,15]
FACT-P TOI, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: Alter								
< 65	60/106 (56,6)	16,62 [7,42; 44,12]	21/43 (48,8)	11,07 [3,81; NA]	1,47 [0,70; 3,06]	1,19 [0,84; 1,69]	9,20 [-8,40; 26,80]	0,98 [0,58; 1,67]
65- < 75	183/307 (59,6)	6,50 [4,60; 10,19]	90/169 (53,3)	7,42 [4,63; 20,24]	1,30 [0,89; 1,91]	1,12 [0,95; 1,33]	6,50 [-2,90; 15,80]	1,05 [0,81; 1,36]
≥ 75	222/393 (56,5)	6,50 [3,75; 11,04]	103/189 (54,5)	4,40 [2,79; 9,33]	1,11 [0,78; 1,58]	1,05 [0,90; 1,22]	2,50 [-6,10; 11,10]	0,92 [0,73; 1,18]
FACT-P TOI, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	301/524 (57,4)	8,38 [5,55; 11,11]	144/276 (52,2)	5,62 [3,81; 11,07]	1,25 [0,93; 1,68]	1,10 [0,97; 1,26]	5,50 [-1,70; 12,70]	0,97 [0,79; 1,20]
Schwarz	31/48 (64,6)	11,14 [2,86; 33,18]	12/20 (60,0)	1,38 [0,95; NA]	1,27 [0,43; 3,74]	1,10 [0,72; 1,67]	5,70 [-20,20; 31,60]	0,74 [0,36; 1,50]
Asiatischer Herkunft	54/93 (58,1)	3,52 [1,94; 9,33]	30/47 (63,8)	4,70 [1,05; 11,11]	0,91 [0,43; 1,92]	0,96 [0,72; 1,28]	-2,30 [-19,60; 15,00]	0,97 [0,60; 1,58]
andere Herkunft	79/141 (56,0)	5,75 [2,86; 44,16]	28/58 (48,3)	20,24 [3,78; 40,87]	1,40 [0,75; 2,62]	1,17 [0,87; 1,57]	8,10 [-7,00; 23,30]	1,19 [0,76; 1,86]
FACT-P TOI, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	168/285 (58,9)	6,74 [3,98; 11,14]	71/134 (53,0)	5,62 [2,89; 20,34]	1,26 [0,83; 1,90]	1,11 [0,92; 1,33]	5,60 [-4,60; 15,90]	0,98 [0,74; 1,31]
Europa	228/395 (57,7)	8,31 [4,93; 12,98]	106/204 (52,0)	8,31 [4,63; 20,24]	1,26 [0,90; 1,78]	1,11 [0,95; 1,29]	5,70 [-2,70; 14,10]	0,98 [0,77; 1,24]
Rest der Welt	69/126 (54,8)	5,55 [2,83; NA]	37/63 (58,7)	4,63 [2,79; 14,75]	0,93 [0,50; 1,72]	0,97 [0,74; 1,27]	-1,80 [-17,00; 13,50]	0,99 [0,65; 1,51]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P TOI, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	93/156 (59,6)	5,75 [3,71; 16,66]	41/84 (48,8)	6,41 [2,86; NA]	1,57 [0,93; 2,66]	1,23 [0,96; 1,59]	11,50 [-1,90; 24,90]	1,11 [0,75; 1,63]
≥ 2	369/645 (57,2)	7,85 [5,49; 10,88]	173/316 (54,7)	5,62 [3,91; 10,15]	1,11 [0,85; 1,46]	1,05 [0,93; 1,18]	2,60 [-4,10; 9,30]	0,94 [0,78; 1,13]
FACT-P TOI, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	350/623 (56,2)	8,48 [6,28; 12,98]	165/311 (53,1)	5,62 [3,81; 14,75]	1,14 [0,86; 1,50]	1,06 [0,94; 1,20]	3,20 [-3,60; 9,90]	0,93 [0,77; 1,12]
1	115/183 (62,8)	3,81 [2,79; 8,35]	49/89 (55,1)	6,57 [3,71; 11,14]	1,42 [0,85; 2,37]	1,16 [0,92; 1,45]	8,50 [-4,10; 21,20]	1,12 [0,79; 1,58]
FACT-P TOI, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	221/406 (54,4)	9,27 [5,65; 22,14]	101/201 (50,2)	11,07 [4,73; NA]	1,19 [0,84; 1,67]	1,08 [0,92; 1,28]	4,20 [-4,30; 12,70]	1,03 [0,81; 1,32]
> Median	244/400 (61,0)	5,65 [3,84; 9,20]	113/200 (56,5)	4,63 [2,89; 8,31]	1,19 [0,84; 1,69]	1,07 [0,93; 1,24]	4,20 [-4,10; 12,60]	0,93 [0,74; 1,17]
FACT-P TOI, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	322/576 (55,9)	8,35 [5,55; 12,85]	151/284 (53,2)	6,28 [3,91; 11,07]	1,12 [0,84; 1,49]	1,05 [0,92; 1,20]	2,80 [-4,30; 9,90]	0,93 [0,76; 1,14]
>6 Monate	143/230 (62,2)	6,50 [3,71; 10,19]	63/117 (53,8)	5,62 [3,68; NA]	1,41 [0,89; 2,21]	1,15 [0,95; 1,40]	8,20 [-2,70; 19,20]	1,09 [0,80; 1,47]
FACT-P TOI, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	39/82 (47,6)	18,50 [6,54; NA]	22/39 (56,4)	5,62 [2,89; NA]	0,70 [0,32; 1,53]	0,85 [0,60; 1,20]	-8,60 [-27,20; 9,90]	0,62 [0,36; 1,06]
Nein	426/724 (58,8)	6,50 [4,63; 9,23]	192/362 (53,0)	5,55 [4,40; 11,07]	1,27 [0,98; 1,63]	1,11 [0,99; 1,24]	5,80 [-0,50; 12,10]	1,02 [0,86; 1,21]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P TOI, MID 5 - Verbesserung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	393/673 (58,4)	6,50 [4,63; 10,09]	182/336 (54,2)	5,62 [4,40; 9,40]	1,19 [0,91; 1,55]	1,08 [0,96; 1,21]	4,30 [-2,20; 10,70]	1,00 [0,83; 1,19]
N1	72/133 (54,1)	11,04 [4,73; NA]	32/65 (49,2)	6,37 [2,79; NA]	1,22 [0,67; 2,20]	1,10 [0,82; 1,47]	4,90 [-9,90; 19,80]	0,87 [0,56; 1,34]
FACT-P TOI, MID 6 - Verbesserung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	417/806 (51,7)	12,91 [8,38; 29,34]	186/401 (46,4)	11,14 [6,60; NA]	1,24 [0,98; 1,58]	1,12 [0,99; 1,26]	5,40 [-0,60; 11,40]	1,02 [0,85; 1,22]
FACT-P TOI, MID 6 - Verbesserung, Subgruppe: Alter								
< 65	53/106 (50,0)	25,79 [10,22; NA]	16/43 (37,2)	NA [6,37; NA]	1,82 [0,87; 3,81]	1,40 [0,90; 2,19]	14,60 [-3,00; 32,10]	1,21 [0,67; 2,19]
65- < 75	160/307 (52,1)	11,11 [6,74; NA]	79/169 (46,7)	11,14 [5,62; NA]	1,24 [0,85; 1,80]	1,11 [0,92; 1,35]	5,30 [-4,20; 14,70]	1,06 [0,80; 1,40]
≥ 75	204/393 (51,9)	10,88 [5,78; 29,80]	91/189 (48,1)	9,20 [4,63; NA]	1,18 [0,83; 1,67]	1,08 [0,91; 1,29]	4,10 [-4,60; 12,70]	0,97 [0,75; 1,24]
FACT-P TOI, MID 6 - Verbesserung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	272/524 (51,9)	12,98 [8,41; 31,31]	124/276 (44,9)	11,14 [7,42; NA]	1,33 [0,99; 1,79]	1,16 [0,99; 1,35]	7,20 [-0,10; 14,40]	1,03 [0,83; 1,28]
Schwarz	25/48 (52,1)	29,80 [3,75; NA]	12/20 (60,0)	1,97 [0,95; NA]	0,70 [0,24; 2,01]	0,85 [0,53; 1,36]	-9,00 [-35,30; 17,40]	0,59 [0,28; 1,22]
Asiatischer Herkunft	49/93 (52,7)	7,46 [2,83; NA]	25/47 (53,2)	6,37 [2,73; NA]	1,01 [0,49; 2,10]	1,00 [0,73; 1,39]	0,20 [-17,60; 18,10]	1,07 [0,65; 1,78]
andere Herkunft	71/141 (50,4)	20,50 [3,84; NA]	25/58 (43,1)	NA [5,36; NA]	1,37 [0,73; 2,55]	1,18 [0,84; 1,64]	7,70 [-7,60; 22,90]	1,17 [0,73; 1,87]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P TOI, MID 6 - Verbesserung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	146/285 (51,2)	12,98 [7,39; 47,93]	61/134 (45,5)	20,34 [5,36; NA]	1,22 [0,81; 1,85]	1,11 [0,89; 1,38]	5,00 [-5,30; 15,30]	0,96 [0,71; 1,31]
Europa	207/395 (52,4)	13,40 [6,50; 43,99]	96/204 (47,1)	9,33 [5,55; NA]	1,24 [0,88; 1,74]	1,11 [0,94; 1,32]	5,30 [-3,20; 13,70]	0,99 [0,78; 1,27]
Rest der Welt	64/126 (50,8)	8,48 [3,52; NA]	29/63 (46,0)	14,75 [4,57; NA]	1,25 [0,68; 2,31]	1,13 [0,81; 1,56]	5,80 [-9,60; 21,20]	1,20 [0,76; 1,89]
FACT-P TOI, MID 6 - Verbesserung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	81/156 (51,9)	14,75 [5,55; NA]	37/84 (44,0)	11,14 [4,40; NA]	1,37 [0,81; 2,31]	1,18 [0,89; 1,57]	8,10 [-5,40; 21,60]	1,05 [0,70; 1,57]
≥ 2	333/645 (51,6)	12,88 [8,38; 29,93]	149/316 (47,2)	11,11 [7,42; NA]	1,20 [0,92; 1,57]	1,10 [0,95; 1,26]	4,50 [-2,20; 11,30]	1,01 [0,83; 1,23]
FACT-P TOI, MID 6 - Verbesserung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	311/623 (49,9)	22,14 [10,15; 47,93]	147/311 (47,3)	11,07 [5,55; NA]	1,12 [0,85; 1,47]	1,06 [0,92; 1,22]	2,80 [-4,00; 9,60]	0,93 [0,76; 1,14]
1	106/183 (57,9)	5,75 [2,99; 13,40]	39/89 (43,8)	11,14 [7,42; NA]	1,73 [1,04; 2,89]	1,32 [1,00; 1,74]	14,00 [1,20; 26,80]	1,34 [0,92; 1,95]
FACT-P TOI, MID 6 - Verbesserung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	196/406 (48,3)	31,31 [9,33; NA]	83/201 (41,3)	NA [9,40; NA]	1,34 [0,95; 1,89]	1,17 [0,97; 1,42]	7,10 [-1,30; 15,50]	1,15 [0,89; 1,51]
> Median	221/400 (55,3)	9,27 [5,58; 20,30]	103/200 (51,5)	6,60 [3,81; 14,75]	1,16 [0,82; 1,63]	1,07 [0,91; 1,26]	3,60 [-4,90; 12,20]	0,91 [0,71; 1,16]
FACT-P TOI, MID 6 - Verbesserung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	296/576 (51,4)	13,40 [8,38; 31,31]	132/284 (46,5)	9,33 [6,37; NA]	1,22 [0,92; 1,62]	1,11 [0,95; 1,28]	5,00 [-2,10; 12,10]	0,98 [0,79; 1,21]
>6 Monate	121/230 (52,6)	11,11 [5,55; 47,93]	54/117 (46,2)	20,34 [5,55; NA]	1,29 [0,83; 2,02]	1,14 [0,90; 1,43]	6,40 [-4,70; 17,50]	1,12 [0,81; 1,55]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P TOI, MID 6 - Verbesserung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	33/82 (40,2)	50,43 [13,40; NA]	18/39 (46,2)	9,33 [3,81; NA]	0,79 [0,36; 1,71]	0,87 [0,57; 1,34]	-5,80 [-24,70; 13,00]	0,71 [0,39; 1,27]
Nein	384/724 (53,0)	11,04 [7,39; 22,14]	168/362 (46,4)	11,14 [6,57; NA]	1,30 [1,01; 1,68]	1,14 [1,00; 1,30]	6,60 [0,30; 12,90]	1,05 [0,88; 1,27]
FACT-P TOI, MID 6 - Verbesserung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	348/673 (51,7)	12,91 [7,49; 31,31]	158/336 (47,0)	11,07 [6,57; NA]	1,21 [0,93; 1,57]	1,10 [0,96; 1,26]	4,70 [-1,80; 11,20]	1,02 [0,84; 1,23]
N1	69/133 (51,9)	12,98 [6,28; NA]	28/65 (43,1)	20,34 [3,78; NA]	1,43 [0,79; 2,59]	1,21 [0,87; 1,67]	8,90 [-5,90; 23,70]	1,03 [0,66; 1,62]
FACT-P TOI, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	302/806 (37,5)	NA [NA; NA]	117/401 (29,2)	NA [NA; NA]	1,46 [1,13; 1,89]	1,28 [1,08; 1,53]	8,30 [2,80; 13,90]	1,13 [0,91; 1,40]
FACT-P TOI, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: Alter								
< 65	37/106 (34,9)	NA [NA; NA]	11/43 (25,6)	NA [NA; NA]	1,55 [0,70; 3,44]	1,36 [0,77; 2,40]	9,40 [-7,00; 25,70]	1,07 [0,53; 2,15]
65- < 75	113/307 (36,8)	NA [NA; NA]	46/169 (27,2)	NA [NA; NA]	1,58 [1,04; 2,39]	1,36 [1,02; 1,81]	9,80 [1,20; 18,50]	1,20 [0,85; 1,70]
≥ 75	152/393 (38,7)	NA [55,56; NA]	60/189 (31,7)	NA [NA; NA]	1,38 [0,96; 2,00]	1,23 [0,97; 1,57]	7,40 [-0,80; 15,70]	1,10 [0,81; 1,49]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P TOI, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	193/524 (36,8)	NA [NA; NA]	70/276 (25,4)	NA [NA; NA]	1,74 [1,26; 2,41]	1,47 [1,16; 1,85]	11,70 [5,20; 18,30]	1,24 [0,94; 1,64]
Schwarz	17/48 (35,4)	NA [22,14; NA]	11/20 (55,0)	4,67 [0,95; NA]	0,52 [0,19; 1,47]	0,69 [0,39; 1,22]	-16,80 [-43,60; 10,00]	0,55 [0,25; 1,21]
Asiatischer Herkunft	41/93 (44,1)	NA [3,75; NA]	16/47 (34,0)	NA [11,11; NA]	1,62 [0,75; 3,50]	1,33 [0,83; 2,13]	11,00 [-6,00; 28,00]	1,38 [0,75; 2,55]
andere Herkunft	51/141 (36,2)	NA [44,16; NA]	20/58 (34,5)	NA [10,35; NA]	1,07 [0,57; 2,04]	1,05 [0,69; 1,58]	1,70 [-13,20; 16,60]	0,92 [0,54; 1,56]
FACT-P TOI, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	102/285 (35,8)	NA [NA; NA]	39/134 (29,1)	NA [NA; NA]	1,33 [0,85; 2,07]	1,21 [0,89; 1,64]	6,20 [-3,30; 15,70]	0,99 [0,68; 1,44]
Europa	147/395 (37,2)	NA [55,56; NA]	61/204 (29,9)	NA [NA; NA]	1,39 [0,97; 2,00]	1,24 [0,97; 1,59]	7,30 [-0,60; 15,20]	1,04 [0,77; 1,41]
Rest der Welt	53/126 (42,1)	NA [9,23; NA]	17/63 (27,0)	NA [23,26; NA]	2,10 [1,07; 4,12]	1,63 [1,02; 2,62]	16,40 [2,40; 30,50]	1,76 [1,00; 3,11]
FACT-P TOI, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	59/156 (37,8)	NA [NA; NA]	30/84 (35,7)	NA [9,00; NA]	1,11 [0,64; 1,91]	1,07 [0,75; 1,52]	2,50 [-10,50; 15,50]	0,88 [0,56; 1,39]
≥ 2	240/645 (37,2)	NA [NA; NA]	87/316 (27,5)	NA [NA; NA]	1,57 [1,17; 2,10]	1,35 [1,10; 1,66]	9,80 [3,60; 15,90]	1,20 [0,94; 1,54]
FACT-P TOI, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	218/623 (35,0)	NA [NA; NA]	93/311 (29,9)	NA [NA; NA]	1,26 [0,94; 1,70]	1,17 [0,96; 1,43]	5,10 [-1,20; 11,40]	1,01 [0,79; 1,29]
1	84/183 (45,9)	29,34 [11,11; NA]	24/89 (27,0)	NA [NA; NA]	2,26 [1,30; 3,93]	1,69 [1,16; 2,48]	18,70 [6,80; 30,60]	1,57 [0,99; 2,49]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P TOI, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	142/406 (35,0)	NA [NA; NA]	58/201 (28,9)	NA [NA; NA]	1,32 [0,91; 1,91]	1,21 [0,94; 1,56]	6,10 [-1,80; 13,90]	1,08 [0,79; 1,48]
> Median	160/400 (40,0)	NA [55,56; NA]	59/200 (29,5)	NA [NA; NA]	1,58 [1,10; 2,28]	1,35 [1,05; 1,73]	10,30 [2,40; 18,30]	1,16 [0,86; 1,57]
FACT-P TOI, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	213/576 (37,0)	NA [NA; NA]	83/284 (29,2)	NA [NA; NA]	1,43 [1,05; 1,95]	1,27 [1,03; 1,56]	7,80 [1,20; 14,30]	1,07 [0,83; 1,39]
>6 Monate	89/230 (38,7)	NA [NA; NA]	34/117 (29,1)	NA [NA; NA]	1,53 [0,95; 2,47]	1,33 [0,96; 1,85]	9,60 [-0,80; 20,00]	1,27 [0,85; 1,89]
FACT-P TOI, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	23/82 (28,0)	NA [NA; NA]	7/39 (17,9)	NA [NA; NA]	1,77 [0,68; 4,62]	1,55 [0,73; 3,29]	9,90 [-5,50; 25,30]	1,41 [0,60; 3,30]
Nein	279/724 (38,5)	NA [NA; NA]	110/362 (30,4)	NA [NA; NA]	1,44 [1,10; 1,88]	1,27 [1,06; 1,52]	8,20 [2,20; 14,10]	1,11 [0,89; 1,39]
FACT-P TOI, MID 9 - Verbesserung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	254/673 (37,7)	NA [NA; NA]	103/336 (30,7)	NA [NA; NA]	1,38 [1,04; 1,82]	1,23 [1,02; 1,49]	7,10 [1,00; 13,20]	1,08 [0,86; 1,37]
N1	48/133 (36,1)	NA [NA; NA]	14/65 (21,5)	NA [NA; NA]	2,02 [1,02; 3,99]	1,67 [1,00; 2,81]	14,60 [1,50; 27,60]	1,45 [0,79; 2,66]
FACT-P TOI, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	637/806 (79,0)	2,99 [2,83; 3,75]	283/401 (70,6)	3,75 [2,89; 4,67]	1,58 [1,20; 2,08]	1,12 [1,04; 1,20]	8,50 [3,20; 13,70]	1,06 [0,92; 1,23]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P TOI, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: Alter								
< 65	82/106 (77,4)	3,75 [2,76; 5,55]	29/43 (67,4)	4,63 [1,94; 7,26]	1,61 [0,76; 3,44]	1,16 [0,90; 1,50]	10,60 [-6,70; 27,80]	1,10 [0,70; 1,72]
65- < 75	245/307 (79,8)	3,75 [2,79; 4,63]	111/169 (65,7)	4,63 [2,96; 6,50]	2,08 [1,36; 3,19]	1,22 [1,07; 1,38]	14,20 [5,70; 22,60]	1,13 [0,89; 1,42]
≥ 75	310/393 (78,9)	2,83 [2,73; 3,65]	143/189 (75,7)	3,71 [2,56; 4,63]	1,21 [0,80; 1,84]	1,04 [0,95; 1,15]	3,40 [-4,00; 10,70]	1,02 [0,83; 1,25]
FACT-P TOI, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	421/524 (80,3)	3,06 [2,79; 3,75]	199/276 (72,1)	3,71 [2,83; 4,63]	1,58 [1,12; 2,23]	1,11 [1,02; 1,21]	8,10 [1,90; 14,40]	0,99 [0,83; 1,18]
Schwarz	39/48 (81,3)	2,32 [1,84; 3,71]	9/20 (45,0)	25,89 [3,81; NA]	5,14 [1,61; 16,44]	1,80 [1,09; 2,96]	36,80 [11,60; 61,90]	3,09 [1,44; 6,65]
Asiatischer Herkunft	68/93 (73,1)	3,75 [1,94; 4,63]	33/47 (70,2)	2,92 [1,94; 7,42]	1,10 [0,49; 2,44]	1,03 [0,83; 1,27]	1,90 [-14,40; 18,10]	1,10 [0,71; 1,73]
andere Herkunft	109/141 (77,3)	3,65 [2,76; 4,63]	42/58 (72,4)	4,57 [1,87; 9,20]	1,26 [0,63; 2,53]	1,06 [0,88; 1,29]	4,50 [-9,20; 18,20]	1,00 [0,70; 1,45]
FACT-P TOI, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	224/285 (78,6)	2,92 [2,76; 3,78]	92/134 (68,7)	4,63 [3,02; 6,44]	1,74 [1,09; 2,78]	1,15 [1,01; 1,31]	10,50 [1,30; 19,60]	1,20 [0,93; 1,54]
Europa	319/395 (80,8)	3,65 [2,79; 3,78]	148/204 (72,5)	3,71 [2,79; 4,67]	1,60 [1,07; 2,38]	1,11 [1,01; 1,23]	8,30 [1,00; 15,50]	1,02 [0,84; 1,25]
Rest der Welt	94/126 (74,6)	3,75 [1,94; 4,76]	43/63 (68,3)	2,92 [2,79; 5,65]	1,27 [0,64; 2,51]	1,07 [0,88; 1,30]	4,80 [-9,00; 18,60]	1,06 [0,72; 1,55]
FACT-P TOI, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	125/156 (80,1)	2,86 [2,04; 3,75]	53/84 (63,1)	4,63 [2,04; 8,12]	2,40 [1,33; 4,32]	1,28 [1,07; 1,54]	17,70 [5,50; 29,90]	1,31 [0,94; 1,83]
≥ 2	509/645 (78,9)	2,92 [2,79; 3,75]	229/316 (72,5)	3,71 [2,83; 4,63]	1,42 [1,04; 1,94]	1,09 [1,01; 1,18]	6,40 [0,60; 12,20]	1,02 [0,86; 1,19]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P TOI, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	489/623 (78,5)	3,65 [2,83; 3,75]	219/311 (70,4)	3,81 [2,89; 4,67]	1,53 [1,12; 2,09]	1,11 [1,02; 1,21]	8,00 [2,00; 14,00]	1,04 [0,89; 1,23]
1	148/183 (80,9)	2,79 [1,91; 3,81]	64/89 (71,9)	3,71 [1,94; 5,55]	1,75 [0,96; 3,20]	1,14 [0,98; 1,32]	9,80 [-1,10; 20,80]	1,16 [0,85; 1,58]
FACT-P TOI, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	317/406 (78,1)	2,86 [2,20; 3,75]	146/201 (72,6)	3,71 [2,83; 4,67]	1,35 [0,91; 1,99]	1,08 [0,97; 1,19]	5,60 [-1,90; 13,00]	1,08 [0,89; 1,33]
> Median	320/400 (80,0)	3,65 [2,83; 4,63]	137/200 (68,5)	3,88 [2,86; 5,65]	1,80 [1,22; 2,65]	1,16 [1,04; 1,29]	11,10 [3,50; 18,60]	1,00 [0,82; 1,23]
FACT-P TOI, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	453/576 (78,6)	2,92 [2,79; 3,75]	195/284 (68,7)	3,71 [2,83; 4,67]	1,69 [1,22; 2,33]	1,15 [1,05; 1,25]	10,00 [3,70; 16,30]	1,06 [0,89; 1,26]
>6 Monate	184/230 (80,0)	3,71 [2,79; 4,63]	88/117 (75,2)	4,57 [2,83; 5,72]	1,31 [0,77; 2,24]	1,06 [0,94; 1,20]	4,70 [-4,60; 14,00]	1,08 [0,83; 1,40]
FACT-P TOI, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	68/82 (82,9)	2,78 [1,94; 3,81]	29/39 (74,4)	5,16 [2,86; 7,42]	1,71 [0,68; 4,32]	1,12 [0,91; 1,38]	8,80 [-7,00; 24,70]	1,34 [0,86; 2,09]
Nein	569/724 (78,6)	3,65 [2,83; 3,75]	254/362 (70,2)	3,71 [2,83; 4,63]	1,56 [1,17; 2,09]	1,12 [1,04; 1,21]	8,40 [2,90; 14,00]	1,03 [0,89; 1,20]
FACT-P TOI, MID 5 - Verschlechterung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	539/673 (80,1)	2,92 [2,79; 3,75]	243/336 (72,3)	3,81 [2,96; 4,67]	1,54 [1,14; 2,09]	1,11 [1,03; 1,20]	7,80 [2,10; 13,40]	1,07 [0,91; 1,25]
N1	98/133 (73,7)	3,71 [2,04; 5,55]	40/65 (61,5)	2,92 [1,91; 9,23]	1,74 [0,93; 3,28]	1,20 [0,96; 1,49]	12,10 [-1,90; 26,10]	1,04 [0,71; 1,51]
FACT-P TOI, MID 6 - Verschlechterung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	607/806 (75,3)	3,84 [3,71; 4,63]	267/401 (66,6)	4,67 [3,75; 5,68]	1,53 [1,18; 1,99]	1,13 [1,04; 1,23]	8,70 [3,20; 14,20]	1,04 [0,90; 1,20]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P TOI, MID 6 - Verschlechterung, Subgruppe: Alter								
< 65	74/106 (69,8)	5,58 [3,75; 8,31]	26/43 (60,5)	6,50 [2,79; 25,89]	1,50 [0,73; 3,11]	1,17 [0,87; 1,56]	9,90 [-8,00; 27,90]	1,00 [0,62; 1,60]
65- < 75	230/307 (74,9)	4,70 [3,75; 6,47]	103/169 (60,9)	6,47 [4,04; 9,20]	1,95 [1,30; 2,92]	1,24 [1,08; 1,42]	14,30 [5,50; 23,10]	1,13 [0,89; 1,43]
≥ 75	303/393 (77,1)	3,61 [2,83; 3,84]	138/189 (73,0)	3,81 [2,83; 4,70]	1,25 [0,84; 1,86]	1,06 [0,95; 1,17]	4,20 [-3,40; 11,80]	0,99 [0,80; 1,22]
FACT-P TOI, MID 6 - Verschlechterung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	400/524 (76,3)	4,57 [3,71; 5,55]	187/276 (67,8)	4,63 [3,02; 5,58]	1,53 [1,11; 2,12]	1,13 [1,02; 1,24]	8,50 [1,90; 15,10]	0,97 [0,81; 1,16]
Schwarz	37/48 (77,1)	2,76 [1,84; 4,67]	7/20 (35,0)	25,89 [3,81; NA]	5,67 [1,82; 17,65]	2,19 [1,18; 4,04]	42,40 [17,40; 67,50]	3,31 [1,44; 7,57]
Asiatischer Herkunft	66/93 (71,0)	4,60 [2,83; 6,54]	32/47 (68,1)	5,52 [2,79; 9,23]	1,13 [0,52; 2,50]	1,04 [0,83; 1,30]	2,60 [-13,90; 19,20]	1,08 [0,69; 1,71]
andere Herkunft	104/141 (73,8)	3,81 [2,83; 5,78]	41/58 (70,7)	4,80 [1,97; 9,30]	1,14 [0,58; 2,25]	1,04 [0,85; 1,27]	2,70 [-11,30; 16,70]	0,96 [0,66; 1,39]
FACT-P TOI, MID 6 - Verschlechterung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	210/285 (73,7)	3,78 [2,83; 4,70]	86/134 (64,2)	5,65 [3,75; 8,12]	1,62 [1,04; 2,52]	1,16 [1,00; 1,34]	10,10 [0,50; 19,70]	1,15 [0,89; 1,49]
Europa	305/395 (77,2)	3,84 [3,65; 5,58]	141/204 (69,1)	4,04 [2,83; 5,58]	1,52 [1,04; 2,22]	1,12 [1,00; 1,24]	8,10 [0,50; 15,60]	0,99 [0,81; 1,22]
Rest der Welt	92/126 (73,0)	4,63 [2,83; 6,60]	40/63 (63,5)	5,58 [2,83; 8,35]	1,47 [0,76; 2,86]	1,13 [0,91; 1,40]	8,20 [-6,10; 22,40]	1,11 [0,75; 1,64]
FACT-P TOI, MID 6 - Verschlechterung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	122/156 (78,2)	3,75 [2,83; 5,62]	50/84 (59,5)	6,50 [3,75; 10,12]	2,49 [1,40; 4,44]	1,33 [1,09; 1,62]	19,40 [7,00; 31,80]	1,30 [0,93; 1,83]
≥ 2	483/645 (74,9)	3,81 [3,68; 4,70]	216/316 (68,4)	4,63 [3,71; 5,58]	1,38 [1,02; 1,85]	1,09 [1,00; 1,19]	6,50 [0,30; 12,60]	0,99 [0,84; 1,17]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P TOI, MID 6 - Verschlechterung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	463/623 (74,3)	3,98 [3,71; 4,76]	205/311 (65,9)	4,80 [3,75; 6,47]	1,49 [1,11; 2,01]	1,13 [1,03; 1,24]	8,30 [2,00; 14,60]	1,02 [0,86; 1,21]
1	144/183 (78,7)	2,99 [2,73; 5,09]	62/89 (69,7)	4,63 [2,89; 6,64]	1,66 [0,93; 2,96]	1,14 [0,97; 1,33]	9,50 [-1,80; 20,80]	1,12 [0,82; 1,54]
FACT-P TOI, MID 6 - Verschlechterung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	304/406 (74,9)	3,75 [2,83; 4,63]	138/201 (68,7)	4,63 [3,22; 6,41]	1,36 [0,93; 1,97]	1,09 [0,98; 1,22]	6,20 [-1,50; 14,00]	1,08 [0,87; 1,32]
> Median	303/400 (75,8)	4,63 [3,65; 5,58]	129/200 (64,5)	5,58 [3,68; 6,57]	1,68 [1,16; 2,45]	1,17 [1,04; 1,31]	10,70 [2,90; 18,60]	0,96 [0,77; 1,19]
FACT-P TOI, MID 6 - Verschlechterung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	431/576 (74,8)	3,81 [3,65; 4,70]	184/284 (64,8)	4,67 [3,02; 6,41]	1,62 [1,19; 2,20]	1,16 [1,05; 1,27]	10,00 [3,50; 16,60]	1,03 [0,86; 1,23]
>6 Monate	176/230 (76,5)	3,84 [2,86; 5,68]	83/117 (70,9)	4,67 [3,71; 7,42]	1,33 [0,80; 2,20]	1,08 [0,94; 1,24]	5,50 [-4,40; 15,40]	1,06 [0,81; 1,38]
FACT-P TOI, MID 6 - Verschlechterung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	67/82 (81,7)	2,84 [1,97; 4,73]	27/39 (69,2)	5,17 [2,86; 11,11]	2,03 [0,83; 4,93]	1,18 [0,94; 1,49]	12,70 [-4,00; 29,30]	1,34 [0,85; 2,12]
Nein	540/724 (74,6)	3,84 [3,71; 4,70]	240/362 (66,3)	4,67 [3,71; 5,65]	1,49 [1,13; 1,97]	1,13 [1,03; 1,23]	8,30 [2,50; 14,10]	1,01 [0,86; 1,18]
FACT-P TOI, MID 6 - Verschlechterung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	512/673 (76,1)	3,81 [3,65; 4,63]	228/336 (67,9)	4,80 [3,81; 6,47]	1,51 [1,13; 2,01]	1,12 [1,03; 1,22]	8,20 [2,30; 14,20]	1,05 [0,90; 1,24]
N1	95/133 (71,4)	4,47 [2,83; 6,57]	39/65 (60,0)	2,92 [1,94; 12,98]	1,66 [0,89; 3,09]	1,19 [0,95; 1,49]	11,30 [-2,90; 25,50]	0,95 [0,65; 1,40]
FACT-P TOI, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	531/806 (65,9)	7,42 [6,47; 9,27]	211/401 (52,6)	11,07 [8,35; 14,82]	1,74 [1,36; 2,22]	1,25 [1,13; 1,39]	13,30 [7,40; 19,20]	1,09 [0,93; 1,29]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P TOI, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: Alter								
< 65	57/106 (53,8)	12,95 [9,23; NA]	22/43 (51,2)	9,33 [5,09; NA]	1,16 [0,57; 2,36]	1,07 [0,75; 1,54]	3,70 [-14,50; 21,90]	0,74 [0,43; 1,25]
65- < 75	202/307 (65,8)	9,43 [7,36; 18,53]	77/169 (45,6)	16,56 [10,32; 32,53]	2,27 [1,55; 3,34]	1,44 [1,20; 1,74]	20,10 [10,80; 29,30]	1,15 [0,88; 1,51]
≥ 75	272/393 (69,2)	5,55 [4,63; 6,57]	112/189 (59,3)	8,38 [5,55; 12,68]	1,57 [1,09; 2,25]	1,18 [1,02; 1,35]	10,40 [2,00; 18,80]	1,10 [0,88; 1,38]
FACT-P TOI, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	349/524 (66,6)	8,31 [6,50; 11,01]	148/276 (53,6)	10,15 [7,42; 14,69]	1,72 [1,28; 2,32]	1,24 [1,09; 1,41]	12,90 [5,80; 20,00]	1,01 [0,82; 1,23]
Schwarz	30/48 (62,5)	5,52 [1,91; 25,79]	5/20 (25,0)	NA [16,59; NA]	5,34 [1,62; 17,56]	2,57 [1,17; 5,63]	39,60 [15,80; 63,40]	3,21 [1,23; 8,39]
Asiatischer Herkunft	52/93 (55,9)	7,42 [5,49; 29,57]	25/47 (53,2)	8,38 [3,88; NA]	1,03 [0,50; 2,12]	1,01 [0,74; 1,38]	0,80 [-17,30; 18,90]	0,96 [0,58; 1,59]
andere Herkunft	100/141 (70,9)	6,47 [4,63; 8,35]	33/58 (56,9)	12,95 [3,88; 18,46]	1,80 [0,95; 3,41]	1,24 [0,96; 1,60]	13,40 [-1,50; 28,40]	1,15 [0,77; 1,72]
FACT-P TOI, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	181/285 (63,5)	8,31 [5,85; 11,27]	65/134 (48,5)	11,30 [9,23; 22,11]	1,86 [1,23; 2,83]	1,31 [1,08; 1,60]	15,20 [5,00; 25,40]	1,17 [0,87; 1,57]
Europa	273/395 (69,1)	7,39 [5,78; 10,12]	114/204 (55,9)	10,12 [6,47; 14,82]	1,76 [1,24; 2,49]	1,24 [1,08; 1,42]	13,30 [5,00; 21,60]	1,04 [0,83; 1,31]
Rest der Welt	77/126 (61,1)	7,13 [5,55; 11,30]	32/63 (50,8)	12,68 [5,65; NA]	1,40 [0,75; 2,58]	1,16 [0,88; 1,52]	8,20 [-7,00; 23,50]	1,11 [0,73; 1,70]
FACT-P TOI, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	107/156 (68,6)	6,60 [4,73; 11,01]	40/84 (47,6)	14,69 [7,39; NA]	2,39 [1,39; 4,12]	1,45 [1,13; 1,86]	21,20 [8,20; 34,30]	1,24 [0,85; 1,80]
≥ 2	423/645 (65,6)	7,39 [6,47; 9,33]	170/316 (53,8)	10,22 [7,42; 14,82]	1,64 [1,24; 2,15]	1,22 [1,09; 1,37]	11,80 [5,20; 18,50]	1,07 [0,90; 1,29]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P TOI, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	398/623 (63,9)	8,25 [6,50; 11,01]	160/311 (51,4)	12,03 [8,38; 16,56]	1,67 [1,27; 2,21]	1,24 [1,10; 1,41]	12,50 [5,80; 19,20]	1,09 [0,90; 1,31]
1	133/183 (72,7)	6,47 [3,81; 8,38]	51/89 (57,3)	10,15 [4,70; 14,49]	2,00 [1,17; 3,40]	1,27 [1,04; 1,56]	15,80 [3,50; 28,10]	1,08 [0,77; 1,52]
FACT-P TOI, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	267/406 (65,8)	7,42 [6,41; 10,19]	108/201 (53,7)	11,14 [7,42; 15,70]	1,65 [1,17; 2,33]	1,22 [1,05; 1,42]	12,00 [3,60; 20,40]	1,15 [0,91; 1,44]
> Median	264/400 (66,0)	7,39 [6,14; 10,15]	103/200 (51,5)	11,04 [6,47; 16,56]	1,78 [1,25; 2,52]	1,26 [1,09; 1,47]	13,70 [5,40; 22,00]	1,00 [0,79; 1,26]
FACT-P TOI, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	375/576 (65,1)	7,39 [6,47; 9,36]	148/284 (52,1)	10,15 [7,39; 14,49]	1,72 [1,29; 2,30]	1,25 [1,10; 1,42]	13,10 [6,10; 20,00]	1,03 [0,85; 1,26]
>6 Monate	156/230 (67,8)	7,85 [5,68; 11,07]	63/117 (53,8)	14,82 [7,42; 21,39]	1,79 [1,13; 2,81]	1,26 [1,04; 1,52]	13,90 [3,00; 24,90]	1,24 [0,92; 1,68]
FACT-P TOI, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	55/82 (67,1)	9,27 [3,81; 14,75]	17/39 (43,6)	22,41 [6,47; NA]	2,67 [1,22; 5,86]	1,54 [1,05; 2,27]	23,80 [5,20; 42,40]	1,52 [0,87; 2,65]
Nein	476/724 (65,7)	7,39 [6,47; 9,23]	194/362 (53,6)	10,32 [7,46; 14,69]	1,66 [1,28; 2,15]	1,23 [1,10; 1,37]	12,20 [6,00; 18,40]	1,06 [0,89; 1,25]
FACT-P TOI, MID 9 - Verschlechterung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	450/673 (66,9)	7,39 [6,47; 9,33]	179/336 (53,3)	11,30 [8,44; 14,95]	1,77 [1,35; 2,31]	1,25 [1,12; 1,41]	13,60 [7,20; 20,00]	1,12 [0,94; 1,34]
N1	81/133 (60,9)	8,38 [5,62; 18,63]	32/65 (49,2)	8,38 [2,86; NA]	1,60 [0,88; 2,90]	1,24 [0,93; 1,65]	11,70 [-3,10; 26,60]	0,93 [0,61; 1,43]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen								
a: ITT-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Tabelle (Anhang) 10: Dezember Datenschnitt - Detailtabelle Subgruppen Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P - PRS

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PRS, MID 2 - Verbesserung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	397/806 (49,3)	21,95 [10,15; NA]	152/401 (37,9)	NA [29,47; NA]	1,60 [1,25; 2,05]	1,30 [1,13; 1,50]	11,50 [5,60; 17,30]	1,30 [1,07; 1,57]
FACT-P PRS, MID 2 - Verbesserung, Subgruppe: Alter								
< 65	52/106 (49,1)	44,32 [8,67; NA]	18/43 (41,9)	NA [3,81; NA]	1,36 [0,65; 2,85]	1,18 [0,79; 1,78]	7,50 [-10,10; 25,10]	0,98 [0,55; 1,74]
65- < 75	157/307 (51,1)	12,12 [5,58; NA]	62/169 (36,7)	NA [NA; NA]	1,86 [1,26; 2,75]	1,41 [1,12; 1,77]	14,80 [5,70; 23,90]	1,49 [1,10; 2,01]
≥ 75	188/393 (47,8)	25,63 [8,41; NA]	72/189 (38,1)	NA [15,24; NA]	1,55 [1,08; 2,22]	1,28 [1,04; 1,58]	10,50 [2,10; 19,00]	1,28 [0,97; 1,68]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PRS, MID 2 - Verbesserung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	270/524 (51,5)	14,75 [7,49; 44,32]	110/276 (39,9)	NA [12,85; NA]	1,62 [1,20; 2,17]	1,30 [1,10; 1,53]	11,80 [4,60; 19,00]	1,27 [1,01; 1,59]
Schwarz	30/48 (62,5)	3,75 [1,94; 18,40]	9/20 (45,0)	NA [1,02; NA]	1,99 [0,71; 5,55]	1,41 [0,81; 2,47]	18,20 [-8,80; 45,30]	1,57 [0,72; 3,44]
Asiatischer Herkunft	35/93 (37,6)	NA [29,50; NA]	7/47 (14,9)	NA [NA; NA]	4,04 [1,58; 10,36]	2,69 [1,30; 5,54]	25,50 [11,20; 39,80]	2,79 [1,22; 6,38]
andere Herkunft	62/141 (44,0)	NA [6,57; NA]	26/58 (44,8)	NA [4,63; NA]	1,02 [0,55; 1,90]	1,01 [0,72; 1,41]	0,60 [-14,80; 15,90]	0,98 [0,61; 1,57]
FACT-P PRS, MID 2 - Verbesserung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	162/285 (56,8)	6,57 [3,81; 11,24]	58/134 (43,3)	15,24 [6,44; NA]	1,69 [1,12; 2,57]	1,30 [1,05; 1,61]	13,10 [2,90; 23,30]	1,30 [0,95; 1,77]
Europa	181/395 (45,8)	NA [15,24; NA]	82/204 (40,2)	NA [12,85; NA]	1,25 [0,89; 1,77]	1,14 [0,93; 1,38]	5,40 [-2,80; 13,70]	1,06 [0,81; 1,38]
Rest der Welt	54/126 (42,9)	NA [11,24; NA]	12/63 (19,0)	NA [NA; NA]	3,36 [1,60; 7,08]	2,25 [1,31; 3,88]	24,20 [11,30; 37,10]	2,46 [1,30; 4,65]
FACT-P PRS, MID 2 - Verbesserung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	79/156 (50,6)	25,82 [5,58; NA]	32/84 (38,1)	NA [5,62; NA]	1,70 [0,99; 2,94]	1,34 [0,98; 1,82]	12,90 [-0,10; 25,90]	1,19 [0,78; 1,82]
≥ 2	316/645 (49,0)	18,56 [8,67; NA]	120/316 (38,0)	NA [29,47; NA]	1,58 [1,20; 2,08]	1,29 [1,10; 1,52]	11,10 [4,50; 17,70]	1,33 [1,07; 1,64]
FACT-P PRS, MID 2 - Verbesserung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	291/623 (46,7)	47,90 [15,38; NA]	115/311 (37,0)	NA [29,47; NA]	1,51 [1,14; 2,00]	1,27 [1,07; 1,50]	9,90 [3,30; 16,50]	1,23 [0,99; 1,54]
1	106/183 (57,9)	4,63 [2,92; 11,24]	37/89 (41,6)	NA [5,58; NA]	1,93 [1,15; 3,22]	1,41 [1,06; 1,87]	16,60 [3,90; 29,40]	1,50 [1,02; 2,21]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PRS, MID 2 - Verbesserung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	199/406 (49,0)	25,82 [8,67; NA]	71/201 (35,3)	NA [NA; NA]	1,79 [1,26; 2,54]	1,40 [1,13; 1,73]	14,00 [5,80; 22,30]	1,44 [1,09; 1,91]
> Median	198/400 (49,5)	18,50 [6,57; NA]	81/200 (40,5)	29,47 [7,66; NA]	1,42 [1,00; 2,01]	1,21 [0,99; 1,47]	8,50 [0,10; 16,80]	1,16 [0,89; 1,50]
FACT-P PRS, MID 2 - Verbesserung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	277/576 (48,1)	40,54 [10,15; NA]	103/284 (36,3)	NA [29,47; NA]	1,64 [1,22; 2,20]	1,33 [1,11; 1,58]	11,90 [5,00; 18,80]	1,28 [1,02; 1,61]
>6 Monate	120/230 (52,2)	14,75 [3,81; NA]	49/117 (41,9)	NA [8,31; NA]	1,51 [0,97; 2,37]	1,25 [0,97; 1,59]	10,30 [-0,70; 21,30]	1,33 [0,95; 1,87]
FACT-P PRS, MID 2 - Verbesserung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	36/82 (43,9)	NA [8,38; NA]	15/39 (38,5)	NA [4,70; NA]	1,29 [0,59; 2,83]	1,16 [0,73; 1,84]	6,00 [-12,50; 24,60]	1,09 [0,59; 2,01]
Nein	361/724 (49,9)	18,37 [9,17; NA]	137/362 (37,8)	NA [29,47; NA]	1,64 [1,27; 2,12]	1,32 [1,13; 1,53]	12,10 [5,90; 18,20]	1,32 [1,08; 1,61]
FACT-P PRS, MID 2 - Verbesserung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	342/673 (50,8)	14,78 [7,49; 44,48]	129/336 (38,4)	NA [29,47; NA]	1,66 [1,27; 2,17]	1,32 [1,14; 1,54]	12,40 [6,00; 18,90]	1,35 [1,10; 1,65]
N1	55/133 (41,4)	NA [18,37; NA]	23/65 (35,4)	NA [7,59; NA]	1,32 [0,71; 2,45]	1,18 [0,81; 1,74]	6,50 [-7,80; 20,70]	1,03 [0,63; 1,70]
FACT-P PRS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	301/806 (37,3)	NA [NA; NA]	107/401 (26,7)	NA [NA; NA]	1,64 [1,26; 2,14]	1,40 [1,17; 1,69]	10,70 [5,30; 16,20]	1,35 [1,08; 1,68]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PRS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Alter								
< 65	36/106 (34,0)	NA [NA; NA]	13/43 (30,2)	NA [10,09; NA]	1,33 [0,61; 2,90]	1,21 [0,70; 2,10]	6,10 [-10,50; 22,60]	0,97 [0,49; 1,90]
65- < 75	120/307 (39,1)	NA [NA; NA]	44/169 (26,0)	NA [NA; NA]	1,89 [1,23; 2,88]	1,51 [1,13; 2,02]	13,20 [4,80; 21,70]	1,54 [1,08; 2,19]
≥ 75	145/393 (36,9)	NA [NA; NA]	50/189 (26,5)	NA [NA; NA]	1,67 [1,13; 2,45]	1,41 [1,08; 1,85]	10,90 [3,00; 18,80]	1,37 [0,99; 1,89]
FACT-P PRS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	207/524 (39,5)	NA [NA; NA]	78/276 (28,3)	NA [NA; NA]	1,67 [1,22; 2,29]	1,41 [1,13; 1,74]	11,50 [4,70; 18,20]	1,33 [1,02; 1,74]
Schwarz	22/48 (45,8)	41,40 [4,76; NA]	8/20 (40,0)	NA [1,02; NA]	1,51 [0,52; 4,35]	1,26 [0,68; 2,37]	10,40 [-16,00; 36,80]	1,04 [0,44; 2,42]
Asiatischer Herkunft	24/93 (25,8)	NA [NA; NA]	3/47 (6,4)	NA [NA; NA]	7,01 [1,80; 27,29]	4,72 [1,48; 15,01]	22,70 [11,50; 34,00]	4,44 [1,33; 14,90]
andere Herkunft	48/141 (34,0)	NA [NA; NA]	18/58 (31,0)	NA [NA; NA]	1,18 [0,61; 2,26]	1,12 [0,72; 1,73]	3,70 [-10,90; 18,30]	1,07 [0,62; 1,85]
FACT-P PRS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	117/285 (41,1)	NA [41,40; NA]	43/134 (32,1)	NA [NA; NA]	1,43 [0,93; 2,22]	1,25 [0,95; 1,65]	8,20 [-1,50; 18,00]	1,16 [0,81; 1,66]
Europa	146/395 (37,0)	NA [NA; NA]	58/204 (28,4)	NA [NA; NA]	1,46 [1,01; 2,11]	1,29 [1,00; 1,66]	8,30 [0,50; 16,10]	1,20 [0,88; 1,64]
Rest der Welt	38/126 (30,2)	NA [NA; NA]	6/63 (9,5)	NA [NA; NA]	4,61 [1,72; 12,31]	3,20 [1,44; 7,12]	21,10 [10,50; 31,70]	3,36 [1,41; 8,00]
FACT-P PRS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	54/156 (34,6)	NA [NA; NA]	21/84 (25,0)	NA [NA; NA]	1,57 [0,88; 2,81]	1,38 [0,91; 2,11]	9,80 [-2,40; 22,00]	1,27 [0,76; 2,14]
≥ 2	245/645 (38,0)	NA [NA; NA]	86/316 (27,2)	NA [NA; NA]	1,64 [1,22; 2,20]	1,40 [1,14; 1,72]	10,80 [4,60; 17,00]	1,37 [1,06; 1,75]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PRS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	220/623 (35,3)	NA [NA; NA]	78/311 (25,1)	NA [NA; NA]	1,64 [1,21; 2,23]	1,41 [1,13; 1,76]	10,30 [4,20; 16,40]	1,32 [1,01; 1,72]
1	81/183 (44,3)	NA [9,20; NA]	29/89 (32,6)	NA [12,91; NA]	1,62 [0,95; 2,76]	1,35 [0,95; 1,92]	11,50 [-0,80; 23,70]	1,35 [0,87; 2,08]
FACT-P PRS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	144/406 (35,5)	NA [NA; NA]	48/201 (23,9)	NA [NA; NA]	1,75 [1,19; 2,57]	1,48 [1,12; 1,96]	11,40 [3,90; 19,00]	1,50 [1,07; 2,09]
> Median	157/400 (39,3)	NA [NA; NA]	59/200 (29,5)	NA [NA; NA]	1,52 [1,05; 2,18]	1,31 [1,02; 1,69]	9,30 [1,30; 17,20]	1,19 [0,88; 1,62]
FACT-P PRS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	208/576 (36,1)	NA [NA; NA]	75/284 (26,4)	NA [NA; NA]	1,58 [1,15; 2,17]	1,37 [1,10; 1,71]	9,80 [3,30; 16,20]	1,26 [0,97; 1,65]
>6 Monate	93/230 (40,4)	NA [36,86; NA]	32/117 (27,4)	NA [NA; NA]	1,80 [1,11; 2,91]	1,48 [1,06; 2,07]	13,10 [2,80; 23,40]	1,55 [1,03; 2,32]
FACT-P PRS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	24/82 (29,3)	NA [47,87; NA]	10/39 (25,6)	NA [NA; NA]	1,21 [0,51; 2,88]	1,15 [0,61; 2,15]	3,70 [-13,10; 20,50]	0,90 [0,42; 1,92]
Nein	277/724 (38,3)	NA [NA; NA]	97/362 (26,8)	NA [NA; NA]	1,69 [1,28; 2,23]	1,43 [1,18; 1,73]	11,50 [5,70; 17,30]	1,39 [1,10; 1,76]
FACT-P PRS, MID 3 - Verbesserung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	255/673 (37,9)	NA [NA; NA]	90/336 (26,8)	NA [NA; NA]	1,67 [1,25; 2,23]	1,42 [1,16; 1,73]	11,10 [5,10; 17,10]	1,40 [1,09; 1,78]
N1	46/133 (34,6)	NA [NA; NA]	17/65 (26,2)	NA [NA; NA]	1,50 [0,78; 2,89]	1,33 [0,83; 2,13]	8,60 [-4,80; 22,10]	1,08 [0,61; 1,92]
FACT-P PRS, MID 2 - Verschlechterung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	585/806 (72,6)	6,37 [5,49; 7,33]	251/401 (62,6)	4,63 [3,71; 5,65]	1,58 [1,22; 2,04]	1,16 [1,06; 1,26]	10,00 [4,30; 15,60]	0,93 [0,80; 1,08]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PRS, MID 2 - Verschlechterung, Subgruppe: Alter								
< 65	68/106 (64,2)	7,46 [4,63; 18,53]	23/43 (53,5)	5,68 [1,87; NA]	1,62 [0,78; 3,38]	1,22 [0,89; 1,67]	11,50 [-6,20; 29,20]	0,92 [0,55; 1,52]
65- < 75	224/307 (73,0)	6,57 [4,83; 8,18]	98/169 (58,0)	5,65 [3,81; 11,14]	1,98 [1,34; 2,95]	1,27 [1,09; 1,47]	15,50 [6,40; 24,50]	1,01 [0,79; 1,29]
≥ 75	293/393 (74,6)	5,55 [4,60; 6,54]	130/189 (68,8)	3,71 [2,79; 4,96]	1,36 [0,92; 1,99]	1,09 [0,97; 1,22]	6,20 [-1,80; 14,10]	0,89 [0,72; 1,11]
FACT-P PRS, MID 2 - Verschlechterung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	378/524 (72,1)	6,47 [4,96; 7,42]	174/276 (63,0)	3,84 [2,83; 5,62]	1,51 [1,11; 2,06]	1,14 [1,03; 1,27]	9,00 [2,10; 15,90]	0,86 [0,71; 1,03]
Schwarz	37/48 (77,1)	3,66 [1,84; 11,07]	9/20 (45,0)	12,95 [1,05; NA]	3,90 [1,23; 12,32]	1,65 [1,01; 2,70]	29,70 [4,90; 54,50]	2,03 [0,92; 4,47]
Asiatischer Herkunft	71/93 (76,3)	6,47 [4,63; 8,25]	29/47 (61,7)	4,60 [2,79; 14,72]	2,11 [0,96; 4,65]	1,25 [0,97; 1,61]	15,40 [-1,30; 32,10]	1,13 [0,71; 1,80]
andere Herkunft	99/141 (70,2)	5,58 [4,57; 9,27]	39/58 (67,2)	5,58 [3,02; 13,83]	1,14 [0,59; 2,21]	1,04 [0,84; 1,30]	2,80 [-11,60; 17,20]	0,93 [0,64; 1,37]
FACT-P PRS, MID 2 - Verschlechterung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	215/285 (75,4)	4,67 [3,75; 6,47]	85/134 (63,4)	3,88 [2,10; 5,68]	1,75 [1,13; 2,71]	1,19 [1,03; 1,39]	12,20 [2,50; 22,00]	0,95 [0,73; 1,23]
Europa	280/395 (70,9)	6,50 [5,52; 7,62]	126/204 (61,8)	4,67 [3,71; 7,36]	1,51 [1,05; 2,15]	1,15 [1,01; 1,30]	9,00 [1,00; 17,10]	0,93 [0,75; 1,15]
Rest der Welt	90/126 (71,4)	7,39 [5,55; 9,33]	40/63 (63,5)	4,70 [2,83; 12,95]	1,38 [0,71; 2,68]	1,11 [0,89; 1,37]	6,90 [-7,40; 21,10]	0,90 [0,61; 1,33]
FACT-P PRS, MID 2 - Verschlechterung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	120/156 (76,9)	5,55 [4,57; 7,39]	44/84 (52,4)	5,65 [3,71; NA]	3,02 [1,72; 5,28]	1,49 [1,18; 1,87]	25,20 [12,50; 37,90]	1,30 [0,91; 1,85]
≥ 2	461/645 (71,5)	6,47 [5,49; 7,42]	207/316 (65,5)	4,11 [2,92; 5,65]	1,32 [0,99; 1,77]	1,09 [0,99; 1,20]	6,00 [-0,30; 12,30]	0,85 [0,72; 1,01]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PRS, MID 2 - Verschlechterung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	454/623 (72,9)	6,47 [5,52; 7,39]	192/311 (61,7)	4,60 [3,71; 6,67]	1,66 [1,24; 2,21]	1,18 [1,07; 1,30]	11,00 [4,50; 17,40]	0,92 [0,78; 1,10]
1	131/183 (71,6)	5,52 [3,68; 7,49]	59/89 (66,3)	4,63 [2,79; 7,42]	1,31 [0,76; 2,27]	1,09 [0,92; 1,29]	5,90 [-6,10; 17,80]	0,96 [0,70; 1,32]
FACT-P PRS, MID 2 - Verschlechterung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	289/406 (71,2)	6,47 [4,76; 7,46]	118/201 (58,7)	5,58 [3,71; 9,86]	1,73 [1,21; 2,47]	1,21 [1,06; 1,39]	12,40 [4,30; 20,60]	1,04 [0,83; 1,29]
> Median	296/400 (74,0)	5,65 [4,67; 7,39]	133/200 (66,5)	3,88 [2,83; 5,62]	1,44 [1,00; 2,09]	1,11 [0,99; 1,25]	7,60 [-0,20; 15,50]	0,80 [0,65; 0,99]
FACT-P PRS, MID 2 - Verschlechterung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	421/576 (73,1)	5,58 [4,67; 6,57]	180/284 (63,4)	3,84 [2,83; 5,65]	1,57 [1,16; 2,13]	1,15 [1,04; 1,28]	9,70 [3,10; 16,40]	0,91 [0,76; 1,09]
>6 Monate	164/230 (71,3)	7,42 [5,55; 10,78]	71/117 (60,7)	6,47 [3,71; 9,86]	1,60 [1,00; 2,56]	1,17 [0,99; 1,39]	10,50 [-0,10; 21,10]	0,97 [0,73; 1,29]
FACT-P PRS, MID 2 - Verschlechterung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	62/82 (75,6)	5,78 [2,89; 11,04]	27/39 (69,2)	4,63 [1,94; 11,07]	1,37 [0,60; 3,14]	1,10 [0,85; 1,41]	6,60 [-11,00; 24,20]	0,84 [0,53; 1,35]
Nein	523/724 (72,2)	6,37 [5,49; 7,36]	224/362 (61,9)	4,60 [3,71; 6,44]	1,60 [1,23; 2,09]	1,17 [1,06; 1,28]	10,30 [4,40; 16,30]	0,94 [0,80; 1,10]
FACT-P PRS, MID 2 - Verschlechterung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	490/673 (72,8)	6,47 [5,52; 7,39]	216/336 (64,3)	4,57 [3,65; 5,65]	1,48 [1,12; 1,96]	1,13 [1,03; 1,24]	8,50 [2,40; 14,70]	0,89 [0,75; 1,05]
N1	95/133 (71,4)	5,49 [2,79; 8,12]	35/65 (53,8)	6,47 [3,71; 14,72]	2,15 [1,15; 3,99]	1,32 [1,03; 1,70]	17,40 [3,10; 31,70]	1,18 [0,79; 1,76]
FACT-P PRS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	509/806 (63,2)	10,15 [8,25; 12,95]	210/401 (52,4)	9,66 [6,50; 12,95]	1,55 [1,22; 1,98]	1,21 [1,08; 1,34]	10,70 [4,80; 16,60]	0,93 [0,79; 1,10]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PRS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Alter								
< 65	63/106 (59,4)	18,46 [7,42; 36,93]	20/43 (46,5)	8,77 [4,73; NA]	1,87 [0,89; 3,93]	1,33 [0,93; 1,91]	14,90 [-2,60; 32,50]	0,93 [0,54; 1,61]
65- < 75	195/307 (63,5)	13,08 [8,38; 18,53]	79/169 (46,7)	12,03 [9,66; 28,52]	2,02 [1,38; 2,97]	1,37 [1,14; 1,65]	17,30 [8,00; 26,50]	0,99 [0,76; 1,30]
≥ 75	251/393 (63,9)	7,62 [6,50; 11,07]	111/189 (58,7)	6,47 [4,67; 10,22]	1,25 [0,88; 1,79]	1,09 [0,95; 1,26]	5,30 [-3,20; 13,80]	0,90 [0,72; 1,13]
FACT-P PRS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	322/524 (61,5)	11,11 [8,31; 18,43]	142/276 (51,4)	7,42 [5,58; 11,30]	1,50 [1,12; 2,01]	1,19 [1,04; 1,36]	9,90 [2,70; 17,10]	0,87 [0,71; 1,07]
Schwarz	37/48 (77,1)	3,75 [1,91; 13,08]	9/20 (45,0)	25,89 [4,96; NA]	3,90 [1,23; 12,32]	1,65 [1,01; 2,70]	29,70 [4,90; 54,50]	1,96 [0,89; 4,32]
Asiatischer Herkunft	63/93 (67,7)	8,25 [6,54; 12,91]	26/47 (55,3)	10,09 [3,78; NA]	1,60 [0,76; 3,38]	1,19 [0,89; 1,58]	10,80 [-6,60; 28,20]	1,00 [0,62; 1,62]
andere Herkunft	87/141 (61,7)	10,35 [6,70; 14,85]	33/58 (56,9)	11,14 [5,65; 19,81]	1,24 [0,66; 2,32]	1,09 [0,84; 1,43]	5,30 [-10,00; 20,50]	0,98 [0,64; 1,48]
FACT-P PRS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Region								
Nordamerika	187/285 (65,6)	7,56 [5,62; 12,91]	68/134 (50,7)	9,53 [5,62; 18,43]	1,86 [1,23; 2,82]	1,30 [1,08; 1,58]	15,20 [5,00; 25,40]	1,06 [0,79; 1,41]
Europa	242/395 (61,3)	11,07 [8,35; 16,62]	108/204 (52,9)	10,15 [5,58; 14,75]	1,41 [1,00; 1,98]	1,16 [0,99; 1,35]	8,40 [0,00; 16,80]	0,89 [0,70; 1,12]
Rest der Welt	80/126 (63,5)	9,96 [7,42; 14,72]	34/63 (54,0)	10,09 [3,88; 23,75]	1,35 [0,72; 2,55]	1,13 [0,87; 1,45]	7,00 [-7,80; 21,80]	0,87 [0,57; 1,32]
FACT-P PRS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	108/156 (69,2)	9,27 [5,55; 14,72]	37/84 (44,0)	14,69 [8,77; NA]	2,97 [1,71; 5,17]	1,60 [1,22; 2,10]	26,00 [13,20; 38,80]	1,29 [0,88; 1,90]
≥ 2	397/645 (61,6)	10,41 [8,31; 14,75]	173/316 (54,7)	7,42 [5,62; 11,30]	1,32 [1,01; 1,74]	1,12 [1,00; 1,26]	6,80 [0,20; 13,50]	0,85 [0,71; 1,02]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
FACT-P PRS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	396/623 (63,6)	10,78 [8,25; 14,72]	161/311 (51,8)	10,09 [6,47; 14,75]	1,62 [1,22; 2,13]	1,22 [1,08; 1,38]	11,60 [4,90; 18,30]	0,92 [0,76; 1,11]
1	113/183 (61,7)	8,38 [5,58; 14,69]	49/89 (55,1)	8,38 [4,70; 11,30]	1,33 [0,80; 2,22]	1,13 [0,91; 1,40]	7,10 [-5,70; 19,80]	0,95 [0,67; 1,35]
FACT-P PRS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	252/406 (62,1)	10,15 [7,46; 14,75]	104/201 (51,7)	10,09 [6,47; 18,43]	1,50 [1,07; 2,12]	1,19 [1,02; 1,39]	10,00 [1,50; 18,40]	0,99 [0,78; 1,25]
> Median	257/400 (64,3)	10,15 [7,49; 14,72]	106/200 (53,0)	9,20 [5,58; 11,30]	1,59 [1,13; 2,25]	1,21 [1,04; 1,41]	11,30 [2,90; 19,70]	0,86 [0,68; 1,09]
FACT-P PRS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	369/576 (64,1)	9,23 [7,46; 11,11]	148/284 (52,1)	10,15 [6,47; 13,83]	1,63 [1,23; 2,18]	1,23 [1,08; 1,40]	11,90 [4,90; 18,90]	0,94 [0,77; 1,15]
>6 Monate	140/230 (60,9)	14,72 [8,31; 24,05]	62/117 (53,0)	9,20 [5,13; 18,43]	1,38 [0,88; 2,16]	1,15 [0,94; 1,40]	7,80 [-3,20; 18,80]	0,90 [0,66; 1,23]
FACT-P PRS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	54/82 (65,9)	10,15 [5,58; 18,50]	22/39 (56,4)	10,22 [4,70; NA]	1,47 [0,68; 3,19]	1,17 [0,84; 1,61]	9,30 [-9,50; 28,20]	0,92 [0,55; 1,55]
Nein	455/724 (62,8)	10,15 [8,25; 14,59]	188/362 (51,9)	9,53 [6,50; 13,44]	1,56 [1,21; 2,02]	1,21 [1,08; 1,35]	10,90 [4,60; 17,10]	0,93 [0,78; 1,11]
FACT-P PRS, MID 3 - Verschlechterung, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	425/673 (63,2)	10,41 [8,25; 14,72]	180/336 (53,6)	9,66 [6,47; 12,95]	1,48 [1,14; 1,93]	1,18 [1,05; 1,32]	9,60 [3,10; 16,00]	0,91 [0,76; 1,09]
N1	84/133 (63,2)	8,41 [5,88; 14,75]	30/65 (46,2)	8,77 [5,55; NA]	1,98 [1,08; 3,62]	1,36 [1,01; 1,82]	16,60 [2,00; 31,30]	1,06 [0,69; 1,63]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen</p> <p>a: ITT-Population</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).</p> <p>Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.</p>								

Anhang 4-I: Detailergebnisse der Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit

1.	Detailtabellen Hauptkategorien der Verträglichkeit.....	1081
	Tabelle (Anhang) 1: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Jegliche UE	1081
	Tabelle (Anhang) 2: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle SUE	1084
	Tabelle (Anhang) 3: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	1087
	Tabelle (Anhang) 4: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen ...	1090
2.	Detailtabellen SOCs	1093
	Tabelle (Anhang) 5: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Jegliche UE – Endokrine Erkrankungen	1093
	Tabelle (Anhang) 6: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Jegliche UE, Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen.....	1096
	Tabelle (Anhang) 7: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Jegliche UE, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.....	1099
	Tabelle (Anhang) 8: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Jegliche UE, Untersuchungen	1102
	Tabelle (Anhang) 9: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Jegliche UE, Stoffwechsel und Ernährungsstörungen.....	1105
	Tabelle (Anhang) 10: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Jegliche UE, Erkrankungen des Nervensystems.....	1108
	Tabelle (Anhang) 11: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Jegliche UE, Erkrankungen der Nieren und Harnwege.....	1111
	Tabelle (Anhang) 12: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Jegliche UE, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1114
	Tabelle (Anhang) 13: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Jegliche UE, Gefäßerkrankungen	1117
	Tabelle (Anhang) 14: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC SUE, Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1119
	Tabelle (Anhang) 15: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC SUE, Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen.....	1122
	Tabelle (Anhang) 16: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC SUE, Erkrankungen der Nieren und Harnwege.....	1125
	Tabelle (Anhang) 17: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Schwere UE (CTCAE ≥ 3), Erkrankungen der Nieren und Harnwege.....	1128
	Tabelle (Anhang) 18: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Schwere UE (CTCAE ≥ 3), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1131

Tabelle (Anhang) 19: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1134
3. Detailtabellen der PT	1136
3.1. Jegliche UE.....	1136
Tabelle (Anhang) 20: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, SOC Endokrine Erkrankungen, PT Hypothyreose	1136
Tabelle (Anhang) 21: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Obstipation, Schmerzen Oberbauch, Stuhl drang	1139
Tabelle (Anhang) 22: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Ermüdung; Fieber	1146
Tabelle (Anhang) 23: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Harnwegsinfektion.....	1151
Tabelle (Anhang) 24: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Stürze	1154
Tabelle (Anhang) 25: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Gewicht erniedrigt, Thyreotropin im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht	1157
Tabelle (Anhang) 26: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hypokaliämie	1164
Tabelle (Anhang) 27: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Arthralgie, Rückenschmerzen	1171
Tabelle (Anhang) 28: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Plattenepithelkarzinom	1176
Tabelle (Anhang) 29: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Geschmacksstörung, Präsynkope	1178
Tabelle (Anhang) 30: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Hämaturie, Pollakisurie, Nykturie, Harnretention, Hydronephrose, Harndrang, Harnfluss vermindert.....	1183
Tabelle (Anhang) 31: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Ausschlag, Pruritus, Ausschlag makulo-papulös, Alopezie, Ausschlag generalisiert	1199
Tabelle (Anhang) 32: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Hitzewallung, Aortenstenose	1211
3.2. SUE.....	1215
Tabelle (Anhang) 33: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT SUE, Harnretention	1215
3.3. Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	1218
Tabelle (Anhang) 34: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Schwere UE (CTCAE ≥ 3), Hydronephrose, Harnretention, Harnwegsobstruktion, Nierenversagen	1218

Tabelle (Anhang) 35: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Schwere UE (CTCAE ≥ 3), Akutes Koronarsyndrom.....	1227
4. Detailtabellen UE von speziellem Interesse	1229
4.1. Jegliche UE.....	1229
Tabelle (Anhang) 36: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Jegliche UE – Krampfanfälle	1229
Tabelle (Anhang) 37: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Jegliche UE – Hautausschlag	1231
Tabelle (Anhang) 38: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Jegliche UE – Stürze	1234
Tabelle (Anhang) 39: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Jegliche UE – Frakturen	1237
Tabelle (Anhang) 40: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Jegliche UE – Hypothyreose	1240
4.2. SUE.....	1243
Tabelle (Anhang) 41: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen SUE – Krampfanfälle	1243
Tabelle (Anhang) 42: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen SUE – Hautausschlag	1245
Tabelle (Anhang) 43: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen SUE – Stürze	1247
Tabelle (Anhang) 44: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen SUE – Frakturen	1249
Tabelle (Anhang) 45: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen SUE – Hypothyreose	1252
4.3. Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	1254
Tabelle (Anhang) 46: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – Krampfanfälle.....	1254
Tabelle (Anhang) 47: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Schwere UE (CTCAE >3) – Hautausschlag.....	1256
Tabelle (Anhang) 48: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Schwere UE (CTCAE >3) – Stürze.....	1259
Tabelle (Anhang) 49: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Schwere UE (CTCAE >3) – Frakturen	1262
Tabelle (Anhang) 50: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Schwere UE (CTCAE >3) – Hypothyreose.....	1265
4.4. UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	1267
Tabelle (Anhang) 51: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Krampfanfälle	1267
Tabelle (Anhang) 52: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Hautausschlag	1269
Tabelle (Anhang) 53: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Stürze	1271
Tabelle (Anhang) 54: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Frakturen	1274
Tabelle (Anhang) 55: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Hypothyreose	1276

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

1. Detailtabellen Hauptkategorien der Verträglichkeit

Tabelle (Anhang) 1: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Jegliche UE

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	781/803 (97,3)	0,56 [0,43; 0,69]	373/398 (93,7)	0,76 [0,53; 0,92]	2,39 [1,33; 4,30]	1,04 [1,01; 1,07]	3,50 [0,90; 6,20]	1,14 [1,00; 1,29]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	104/106 (98,1)	0,33 [0,13; 0,82]	39/43 (90,7)	0,36 [0,03; 0,92]	5,16 [0,92; 29,10]	1,08 [0,98; 1,20]	7,70 [-1,70; 17,00]	1,00 [0,68; 1,48]
65- < 75	294/306 (96,1)	0,57 [0,36; 0,92]	159/168 (94,6)	0,69 [0,33; 0,95]	1,50 [0,61; 3,71]	1,02 [0,98; 1,06]	1,70 [-2,30; 5,70]	0,95 [0,78; 1,16]
≥ 75	383/391 (98,0)	0,59 [0,43; 0,72]	175/187 (93,6)	0,89 [0,56; 1,18]	3,23 [1,30; 8,03]	1,05 [1,00; 1,09]	4,40 [0,60; 8,20]	1,42 [1,18; 1,71]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	507/522 (97,1)	0,49 [0,36; 0,66]	256/273 (93,8)	0,53 [0,36; 0,89]	2,25 [1,10; 4,59]	1,04 [1,00; 1,07]	3,30 [0,10; 6,50]	1,13 [0,97; 1,32]
Schwarz	47/48 (97,9)	0,90 [0,26; 1,08]	18/20 (90,0)	0,92 [0,30; 1,58]	5,33 [0,43; 66,27]	1,09 [0,93; 1,27]	7,90 [-5,90; 21,60]	1,22 [0,69; 2,16]
Asiatischer Herkunft	88/92 (95,7)	0,94 [0,69; 1,18]	42/47 (89,4)	1,87 [0,92; 3,71]	2,48 [0,62; 9,98]	1,07 [0,96; 1,19]	6,00 [-4,10; 16,00]	1,36 [0,91; 2,01]
andere Herkunft	139/141 (98,6)	0,49 [0,16; 0,85]	57/58 (98,3)	0,57 [0,07; 0,95]	1,47 [0,12; 18,26]	1,01 [0,97; 1,04]	0,50 [-3,30; 4,40]	0,91 [0,66; 1,25]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	281/283 (99,3)	0,33 [0,26; 0,46]	127/133 (95,5)	0,46 [0,26; 0,85]	7,12 [1,37; 37,03]	1,04 [1,00; 1,08]	3,80 [0,20; 7,50]	1,21 [0,97; 1,49]
Europa	379/395 (95,9)	0,82 [0,56; 0,95]	190/203 (93,6)	0,76 [0,43; 0,95]	1,57 [0,74; 3,34]	1,02 [0,98; 1,07]	2,20 [-1,70; 6,10]	0,98 [0,83; 1,17]
Rest der Welt	121/125 (96,8)	0,69 [0,30; 0,85]	56/62 (90,3)	1,35 [0,66; 2,73]	3,24 [0,87; 12,07]	1,07 [0,98; 1,17]	6,50 [-1,60; 14,60]	1,48 [1,06; 2,06]
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	151/156 (96,8)	0,46 [0,26; 0,72]	76/83 (91,6)	0,49 [0,20; 0,95]	2,89 [0,87; 9,64]	1,06 [0,99; 1,14]	5,30 [-1,30; 11,80]	1,01 [0,76; 1,35]
≥ 2	625/642 (97,4)	0,57 [0,43; 0,72]	296/314 (94,3)	0,84 [0,59; 0,95]	2,23 [1,13; 4,41]	1,03 [1,00; 1,06]	3,10 [0,20; 5,90]	1,15 [1,00; 1,33]
Unbekannt	5/5 (100,0)	0,95 [0,16; 2,92]	1/1 (100,0)	0,39 [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	604/621 (97,3)	0,53 [0,39; 0,72]	289/310 (93,2)	0,82 [0,56; 0,95]	2,57 [1,33; 4,96]	1,04 [1,01; 1,08]	4,00 [0,90; 7,10]	1,14 [0,99; 1,32]
1	177/182 (97,3)	0,59 [0,36; 0,89]	84/88 (95,5)	0,57 [0,30; 1,02]	1,88 [0,51; 6,98]	1,02 [0,97; 1,08]	2,30 [-2,90; 7,40]	1,14 [0,87; 1,49]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	395/403 (98,0)	0,56 [0,39; 0,76]	187/201 (93,0)	0,92 [0,66; 1,08]	3,76 [1,54; 9,21]	1,05 [1,01; 1,10]	5,00 [1,20; 8,80]	1,25 [1,05; 1,50]
> Median	386/400 (96,5)	0,54 [0,36; 0,72]	186/197 (94,4)	0,56 [0,36; 0,85]	1,73 [0,77; 3,90]	1,02 [0,98; 1,07]	2,30 [-1,40; 6,00]	1,05 [0,88; 1,25]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	557/574 (97,0)	0,62 [0,43; 0,72]	264/282 (93,6)	0,77 [0,56; 0,95]	2,23 [1,13; 4,41]	1,04 [1,00; 1,07]	3,40 [0,20; 6,60]	1,12 [0,97; 1,30]
>6 Monate	224/229 (97,8)	0,46 [0,26; 0,82]	109/116 (94,0)	0,67 [0,20; 0,95]	2,92 [0,90; 9,44]	1,04 [0,99; 1,09]	3,90 [-0,80; 8,60]	1,17 [0,93; 1,48]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	81/81 (100,0)	0,49 [0,26; 0,72]	39/39 (100,0)	0,39 [0,20; 0,92]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,24 [0,82; 1,85]
Nein	700/722 (97,0)	0,56 [0,43; 0,72]	334/359 (93,0)	0,82 [0,56; 0,95]	2,39 [1,33; 4,30]	1,04 [1,01; 1,07]	3,90 [1,00; 6,80]	1,13 [0,99; 1,28]
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	651/670 (97,2)	0,49 [0,36; 0,69]	316/334 (94,6)	0,72 [0,46; 0,92]	1,97 [1,02; 3,80]	1,03 [1,00; 1,06]	2,60 [-0,20; 5,30]	1,13 [0,99; 1,30]
N1	130/133 (97,7)	0,79 [0,49; 0,99]	57/64 (89,1)	0,95 [0,36; 1,61]	5,32 [1,32; 21,49]	1,10 [1,00; 1,20]	8,60 [0,60; 16,60]	1,16 [0,84; 1,60]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 2: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle SUE

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	295/803 (36,7)	35,05 [31,34; 41,92]	100/398 (25,1)	35,25 [28,19; NA]	1,73 [1,32; 2,27]	1,46 [1,21; 1,77]	11,60 [6,20; 17,00]	0,84 [0,67; 1,07]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Alter								
< 65	32/106 (30,2)	44,58 [31,51; NA]	9/43 (20,9)	NA [12,95; NA]	1,75 [0,72; 4,23]	1,54 [0,76; 3,12]	10,30 [-4,70; 25,30]	0,58 [0,25; 1,37]
65- < 75	103/306 (33,7)	41,92 [35,05; 52,17]	32/168 (19,0)	NA [30,00; NA]	2,14 [1,36; 3,37]	1,75 [1,24; 2,49]	14,50 [6,50; 22,50]	0,90 [0,59; 1,37]
≥ 75	160/391 (40,9)	30,78 [28,32; 32,30]	59/187 (31,6)	29,37 [22,34; NA]	1,55 [1,07; 2,24]	1,32 [1,03; 1,68]	10,00 [1,70; 18,30]	0,89 [0,65; 1,21]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	190/522 (36,4)	36,90 [31,41; 48,85]	67/273 (24,5)	35,25 [23,43; NA]	1,76 [1,27; 2,45]	1,48 [1,17; 1,87]	11,80 [5,30; 18,40]	0,78 [0,58; 1,05]
Schwarz	21/48 (43,8)	27,80 [18,56; 53,98]	1/20 (5,0)	NA [NA; NA]	14,48 [1,78; 117,63]	8,55 [1,26; 58,20]	38,10 [20,80; 55,40]	5,70 [0,75; 43,45]
Asiatischer Herkunft	33/92 (35,9)	27,07 [22,44; 50,66]	12/47 (25,5)	NA [17,51; NA]	1,72 [0,78; 3,80]	1,48 [0,82; 2,67]	12,00 [-4,60; 28,60]	1,18 [0,58; 2,41]
andere Herkunft	51/141 (36,2)	38,67 [29,31; 44,35]	20/58 (34,5)	29,37 [18,20; NA]	1,00 [0,52; 1,92]	1,00 [0,66; 1,52]	0,00 [-14,60; 14,60]	0,55 [0,32; 0,95]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	92/283 (32,5)	37,55 [30,78; 50,73]	26/133 (19,5)	35,25 [28,19; NA]	1,98 [1,21; 3,27]	1,66 [1,13; 2,44]	12,90 [4,20; 21,60]	0,96 [0,61; 1,52]
Europa	152/395 (38,5)	36,83 [31,31; 42,45]	56/203 (27,6)	30,00 [23,43; NA]	1,65 [1,14; 2,40]	1,40 [1,08; 1,81]	11,00 [3,20; 18,80]	0,74 [0,53; 1,02]
Rest der Welt	51/125 (40,8)	31,24 [25,89; 40,61]	18/62 (29,0)	NA [13,21; NA]	1,71 [0,89; 3,28]	1,44 [0,91; 2,27]	12,60 [-2,10; 27,20]	1,13 [0,64; 1,99]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	53/156 (34,0)	32,92 [29,34; 52,96]	13/83 (15,7)	NA [22,44; NA]	2,81 [1,42; 5,55]	2,21 [1,27; 3,85]	18,60 [7,80; 29,30]	1,47 [0,78; 2,76]
≥ 2	239/642 (37,2)	36,90 [31,34; 42,45]	87/314 (27,7)	30,00 [25,95; NA]	1,55 [1,16; 2,08]	1,34 [1,10; 1,65]	9,60 [3,40; 15,80]	0,75 [0,58; 0,97]
Unbekannt	3/5 (60,0)	15,15 [1,94; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	217/621 (34,9)	36,90 [32,07; 44,35]	74/310 (23,9)	35,25 [30,00; NA]	1,70 [1,24; 2,31]	1,45 [1,16; 1,82]	10,80 [4,80; 16,90]	0,79 [0,60; 1,04]
1	78/182 (42,9)	30,23 [24,74; 38,97]	26/88 (29,5)	23,43 [18,43; NA]	1,79 [1,04; 3,09]	1,47 [1,01; 2,14]	13,70 [1,50; 25,90]	0,94 [0,59; 1,49]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	136/403 (33,7)	37,55 [32,07; 52,17]	54/201 (26,9)	NA [28,19; NA]	1,41 [0,96; 2,06]	1,27 [0,97; 1,65]	7,10 [-0,60; 14,70]	0,83 [0,59; 1,15]
> Median	159/400 (39,8)	31,34 [29,73; 41,92]	46/197 (23,4)	35,25 [24,15; NA]	2,21 [1,50; 3,25]	1,72 [1,30; 2,27]	16,80 [9,20; 24,50]	0,88 [0,63; 1,24]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	213/574 (37,1)	35,05 [30,82; 40,61]	69/282 (24,5)	30,00 [23,43; 35,48]	1,82 [1,32; 2,51]	1,52 [1,20; 1,91]	12,60 [6,30; 19,00]	0,82 [0,62; 1,09]
> 6 Monate	82/229 (35,8)	34,79 [31,24; 57,27]	31/116 (26,7)	NA [28,19; NA]	1,53 [0,94; 2,52]	1,34 [0,95; 1,89]	9,10 [-1,00; 19,20]	0,90 [0,59; 1,37]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	32/81 (39,5)	30,78 [27,80; 48,85]	9/39 (23,1)	NA [17,48; NA]	2,23 [0,92; 5,39]	1,71 [0,92; 3,21]	16,50 [-0,30; 33,30]	1,07 [0,50; 2,31]
Nein	263/722 (36,4)	36,90 [31,51; 42,35]	91/359 (25,3)	35,25 [25,95; NA]	1,69 [1,27; 2,24]	1,44 [1,17; 1,76]	11,10 [5,40; 16,80]	0,82 [0,64; 1,05]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	247/670 (36,9)	35,05 [31,41; 42,35]	90/334 (26,9)	35,25 [28,19; NA]	1,58 [1,19; 2,11]	1,37 [1,12; 1,68]	9,90 [3,90; 15,90]	0,81 [0,63; 1,04]
N1	48/133 (36,1)	37,55 [26,88; 62,06]	10/64 (15,6)	NA [17,48; NA]	3,10 [1,43; 6,74]	2,30 [1,25; 4,23]	20,40 [8,40; 32,40]	1,11 [0,55; 2,27]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 3: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Schwere UE (CTCAE ≥ 3)

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	450/803 (56,0)	21,91 [18,46; 25,92]	146/398 (36,7)	24,15 [18,53; 29,47]	2,20 [1,72; 2,81]	1,53 [1,32; 1,76]	19,40 [13,50; 25,20]	1,10 [0,91; 1,34]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Alter								
< 65	53/106 (50,0)	29,37 [21,55; 39,52]	14/43 (32,6)	17,48 [9,69; NA]	2,32 [1,08; 5,00]	1,65 [1,01; 2,69]	20,10 [3,10; 37,10]	0,74 [0,39; 1,44]
65- < 75	159/306 (52,0)	29,31 [21,45; 32,30]	58/168 (34,5)	24,18 [16,49; NA]	2,05 [1,39; 3,03]	1,51 [1,19; 1,91]	17,60 [8,40; 26,80]	0,95 [0,69; 1,30]
≥ 75	238/391 (60,9)	14,13 [10,64; 19,35]	74/187 (39,6)	24,15 [17,51; 29,47]	2,37 [1,66; 3,39]	1,53 [1,26; 1,86]	21,20 [12,70; 29,80]	1,33 [1,02; 1,74]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Abstammung								
Weiß	295/522 (56,5)	20,80 [16,59; 25,92]	101/273 (37,0)	22,34 [17,48; 30,00]	2,23 [1,65; 3,01]	1,53 [1,29; 1,82]	19,70 [12,60; 26,80]	1,07 [0,85; 1,35]
Schwarz	31/48 (64,6)	14,19 [7,88; 26,48]	7/20 (35,0)	NA [6,04; NA]	3,02 [1,01; 9,05]	1,77 [0,94; 3,34]	27,30 [1,80; 52,80]	1,27 [0,54; 3,00]
Asiatischer Herkunft	46/92 (50,0)	25,76 [12,29; 40,61]	13/47 (27,7)	NA [17,51; NA]	2,80 [1,26; 6,19]	1,89 [1,12; 3,19]	23,70 [7,00; 40,30]	1,88 [0,96; 3,71]
andere Herkunft	78/141 (55,3)	26,74 [16,39; 32,53]	25/58 (43,1)	24,18 [13,67; 29,37]	1,52 [0,82; 2,83]	1,25 [0,89; 1,74]	10,60 [-4,80; 26,00]	0,80 [0,50; 1,29]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Region								
Nordamerika	156/283 (55,1)	19,91 [14,13; 25,92]	47/133 (35,3)	20,01 [14,39; NA]	2,26 [1,47; 3,46]	1,57 [1,22; 2,02]	20,00 [9,90; 30,00]	1,18 [0,84; 1,66]
Europa	222/395 (56,2)	25,63 [19,22; 29,31]	76/203 (37,4)	24,18 [18,43; 29,47]	2,19 [1,54; 3,10]	1,51 [1,24; 1,84]	19,20 [10,90; 27,40]	1,00 [0,77; 1,31]
Rest der Welt	72/125 (57,6)	21,85 [10,81; 29,50]	23/62 (37,1)	24,15 [12,91; NA]	2,28 [1,22; 4,29]	1,56 [1,08; 2,24]	20,60 [5,50; 35,70]	1,43 [0,88; 2,33]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	88/156 (56,4)	19,71 [12,45; 26,48]	30/83 (36,1)	22,34 [12,88; NA]	2,32 [1,34; 4,03]	1,58 [1,15; 2,18]	20,80 [7,90; 33,80]	1,11 [0,72; 1,72]
≥ 2	359/642 (55,9)	22,57 [17,51; 26,78]	116/314 (36,9)	24,15 [18,53; 29,47]	2,16 [1,64; 2,85]	1,51 [1,29; 1,77]	19,00 [12,40; 25,50]	1,10 [0,89; 1,36]
Unbekannt	3/5 (60,0)	11,11 [1,94; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	343/621 (55,2)	23,92 [19,75; 26,88]	111/310 (35,8)	24,15 [20,01; 30,39]	2,21 [1,67; 2,93]	1,54 [1,31; 1,82]	19,40 [12,80; 26,10]	1,08 [0,87; 1,34]
1	107/182 (58,8)	13,31 [9,99; 25,63]	35/88 (39,8)	18,43 [13,83; NA]	2,04 [1,21; 3,42]	1,44 [1,08; 1,91]	17,90 [5,10; 30,60]	1,13 [0,76; 1,68]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	226/403 (56,1)	20,60 [15,67; 26,88]	82/201 (40,8)	21,75 [14,62; NA]	1,88 [1,33; 2,66]	1,38 [1,14; 1,67]	15,50 [7,10; 23,90]	1,07 [0,83; 1,40]
> Median	224/400 (56,0)	22,44 [18,46; 26,58]	64/197 (32,5)	24,15 [17,51; 30,39]	2,68 [1,87; 3,84]	1,73 [1,39; 2,15]	23,90 [15,70; 32,10]	1,16 [0,87; 1,55]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	322/574 (56,1)	20,80 [17,05; 25,79]	98/282 (34,8)	24,15 [18,53; 30,00]	2,39 [1,78; 3,22]	1,61 [1,35; 1,92]	21,30 [14,40; 28,20]	1,13 [0,90; 1,43]
>6 Monate	128/229 (55,9)	25,86 [15,93; 29,31]	48/116 (41,4)	25,76 [14,62; NA]	1,80 [1,14; 2,82]	1,35 [1,06; 1,73]	14,50 [3,50; 25,60]	1,04 [0,74; 1,47]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	44/81 (54,3)	22,57 [12,95; 36,83]	13/39 (33,3)	24,15 [15,24; NA]	2,34 [1,06; 5,18]	1,63 [0,99; 2,66]	20,80 [2,30; 39,30]	1,36 [0,72; 2,56]
Nein	406/722 (56,2)	21,85 [17,51; 25,92]	133/359 (37,0)	24,15 [18,20; 29,47]	2,18 [1,68; 2,83]	1,52 [1,31; 1,76]	19,20 [13,00; 25,40]	1,08 [0,88; 1,32]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	372/670 (55,5)	21,91 [18,37; 26,58]	125/334 (37,4)	24,15 [18,53; 29,47]	2,09 [1,60; 2,74]	1,48 [1,27; 1,73]	18,10 [11,70; 24,50]	1,11 [0,91; 1,37]
N1	78/133 (58,6)	21,62 [13,27; 26,88]	21/64 (32,8)	17,48 [12,91; NA]	2,87 [1,54; 5,37]	1,79 [1,22; 2,62]	25,80 [11,50; 40,10]	1,04 [0,63; 1,72]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 4: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	115/803 (14,3)	NA [54,41; NA]	29/398 (7,3)	NA [NA; NA]	2,14 [1,40; 3,28]	1,97 [1,34; 2,90]	7,10 [3,50; 10,60]	1,40 [0,92; 2,12]
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Alter								
< 65	5/106 (4,7)	NA [NA; NA]	2/43 (4,7)	NA [NA; NA]	0,99 [0,19; 5,27]	0,99 [0,20; 4,95]	-0,10 [-7,80; 7,70]	0,39 [0,07; 2,30]
65- < 75	31/306 (10,1)	NA [59,27; NA]	8/168 (4,8)	NA [NA; NA]	2,14 [0,96; 4,77]	2,03 [0,96; 4,30]	5,00 [0,30; 9,80]	1,42 [0,64; 3,18]
≥ 75	79/391 (20,2)	53,98 [40,71; NA]	19/187 (10,2)	NA [NA; NA]	2,27 [1,33; 3,89]	2,01 [1,25; 3,21]	10,20 [4,30; 16,10]	1,59 [0,96; 2,65]
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	67/522 (12,8)	NA [59,27; NA]	20/273 (7,3)	NA [NA; NA]	1,87 [1,11; 3,15]	1,75 [1,09; 2,82]	5,60 [1,30; 9,80]	1,16 [0,69; 1,94]
Schwarz	13/48 (27,1)	53,98 [30,36; 53,98]	1/20 (5,0)	NA [NA; NA]	5,47 [0,78; 38,58]	5,19 [0,68; 39,44]	21,20 [4,20; 38,20]	4,42 [0,56; 34,59]
Asiatischer Herkunft	17/92 (18,5)	40,61 [39,33; NA]	5/47 (10,6)	NA [NA; NA]	1,80 [0,59; 5,46]	1,66 [0,61; 4,51]	6,90 [-5,10; 18,90]	1,50 [0,53; 4,20]
andere Herkunft	18/141 (12,8)	NA [40,71; NA]	3/58 (5,2)	NA [NA; NA]	2,82 [0,79; 10,06]	2,55 [0,78; 8,32]	8,00 [0,00; 16,10]	1,98 [0,57; 6,82]
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Region								
Nordamerika	46/283 (16,3)	53,09 [53,09; NA]	9/133 (6,8)	NA [33,35; NA]	2,63 [1,24; 5,60]	2,36 [1,18; 4,72]	9,10 [3,10; 15,10]	1,76 [0,85; 3,66]
Europa	46/395 (11,6)	NA [NA; NA]	16/203 (7,9)	NA [NA; NA]	1,56 [0,86; 2,84]	1,50 [0,86; 2,60]	3,90 [-1,00; 8,80]	0,99 [0,55; 1,79]
Rest der Welt	23/125 (18,4)	59,27 [40,51; NA]	4/62 (6,5)	NA [NA; NA]	3,00 [0,99; 9,06]	2,67 [0,97; 7,34]	11,40 [2,00; 20,80]	2,28 [0,78; 6,73]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	24/156 (15,4)	53,09 [38,44; NA]	4/83 (4,8)	NA [NA; NA]	3,63 [1,20; 10,96]	3,26 [1,14; 9,34]	10,60 [3,30; 17,80]	2,19 [0,73; 6,54]
≥ 2	91/642 (14,2)	NA [NA; NA]	25/314 (8,0)	NA [NA; NA]	1,92 [1,20; 3,06]	1,78 [1,17; 2,71]	6,20 [2,20; 10,20]	1,32 [0,84; 2,08]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	70/621 (11,3)	NA [59,27; NA]	19/310 (6,1)	NA [NA; NA]	1,95 [1,15; 3,31]	1,84 [1,13; 2,99]	5,10 [1,50; 8,80]	1,31 [0,78; 2,20]
1	45/182 (24,7)	53,09 [38,44; NA]	10/88 (11,4)	NA [26,64; NA]	2,44 [1,17; 5,11]	2,09 [1,11; 3,95]	12,70 [3,40; 21,90]	1,51 [0,74; 3,06]
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	63/403 (15,6)	NA [53,09; NA]	13/201 (6,5)	NA [NA; NA]	2,74 [1,46; 5,14]	2,46 [1,38; 4,36]	9,40 [4,40; 14,30]	1,89 [1,02; 3,47]
> Median	52/400 (13,0)	NA [54,41; NA]	16/197 (8,1)	NA [NA; NA]	1,69 [0,94; 3,05]	1,60 [0,94; 2,73]	4,90 [-0,20; 10,00]	1,02 [0,57; 1,83]
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	83/574 (14,5)	NA [59,27; NA]	22/282 (7,8)	NA [NA; NA]	2,01 [1,23; 3,30]	1,86 [1,19; 2,91]	6,70 [2,50; 10,90]	1,32 [0,81; 2,13]
> 6 Monate	32/229 (14,0)	NA [53,09; NA]	7/116 (6,0)	NA [NA; NA]	2,55 [1,09; 6,00]	2,32 [1,06; 5,08]	8,00 [1,70; 14,20]	1,66 [0,72; 3,85]
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	8/81 (9,9)	NA [38,44; NA]	2/39 (5,1)	NA [NA; NA]	2,09 [0,41; 10,64]	1,95 [0,44; 8,71]	4,80 [-4,50; 14,20]	1,26 [0,25; 6,32]
Nein	107/722 (14,8)	NA [54,41; NA]	27/359 (7,5)	NA [NA; NA]	2,14 [1,38; 3,34]	1,97 [1,32; 2,95]	7,30 [3,50; 11,10]	1,41 [0,91; 2,17]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	99/670 (14,8)	NA [59,27; NA]	27/334 (8,1)	NA [NA; NA]	1,97 [1,26; 3,09]	1,83 [1,22; 2,74]	6,70 [2,70; 10,70]	1,36 [0,88; 2,10]
N1	16/133 (12,0)	54,41 [NA; NA]	2/64 (3,1)	NA [NA; NA]	4,35 [0,96; 19,79]	3,90 [0,92; 16,46]	9,00 [2,00; 15,90]	1,90 [0,42; 8,64]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

2. Detailtabellen SOC

Tabelle (Anhang) 5: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Jegliche UE – Endokrine Erkrankungen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, SOC Endokrine Erkrankungen Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	66/803 (8,2)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	4,44 [2,10; 9,38]	4,10 [2,00; 8,44]	6,20 [3,90; 8,60]	3,13 [1,50; 6,55]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	10/106 (9,4)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	7,90 [2,60; 13,10]	NA [NA; NA]
65- < 75	17/306 (5,6)	NA [NA; NA]	3/168 (1,8)	NA [NA; NA]	2,99 [0,87; 10,29]	2,86 [0,87; 9,36]	3,50 [0,20; 6,80]	1,52 [0,43; 5,35]
≥ 75	39/391 (10,0)	NA [NA; NA]	5/187 (2,7)	NA [NA; NA]	4,19 [1,59; 11,03]	3,76 [1,50; 9,41]	7,30 [3,60; 11,10]	3,44 [1,35; 8,75]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	51/522 (9,8)	NA [NA; NA]	6/273 (2,2)	NA [NA; NA]	4,80 [2,03; 11,36]	4,38 [1,92; 10,00]	7,50 [4,40; 10,60]	3,31 [1,41; 7,76]
Schwarz	4/48 (8,3)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	8,90 [0,50; 17,20]	NA [NA; NA]
Asiatischer Herkunft	5/92 (5,4)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	4,90 [0,40; 9,40]	NA [NA; NA]
andere Herkunft	6/141 (4,3)	NA [NA; NA]	2/58 (3,4)	NA [NA; NA]	1,90 [0,29; 12,31]	1,69 [0,36; 7,95]	2,00 [-3,20; 7,30]	1,55 [0,28; 8,51]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	32/283 (11,3)	NA [NA; NA]	3/133 (2,3)	NA [NA; NA]	5,59 [1,68; 18,59]	5,06 [1,58; 16,20]	9,20 [4,70; 13,70]	3,93 [1,20; 12,92]
Europa	28/395 (7,1)	NA [NA; NA]	4/203 (2,0)	NA [NA; NA]	3,89 [1,33; 11,38]	3,61 [1,29; 10,09]	5,20 [2,00; 8,30]	2,69 [0,94; 7,74]
Rest der Welt	6/125 (4,8)	NA [NA; NA]	1/62 (1,6)	NA [NA; NA]	2,84 [0,33; 24,14]	2,76 [0,33; 22,84]	2,90 [-2,00; 7,90]	2,27 [0,26; 19,52]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	10/156 (6,4)	NA [NA; NA]	2/83 (2,4)	NA [NA; NA]	2,77 [0,58; 13,15]	2,58 [0,60; 11,12]	3,90 [-1,10; 8,90]	2,27 [0,49; 10,55]
≥ 2	56/642 (8,7)	NA [NA; NA]	6/314 (1,9)	NA [NA; NA]	4,97 [2,11; 11,71]	4,58 [2,00; 10,50]	6,80 [4,20; 9,50]	3,54 [1,51; 8,25]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	46/621 (7,4)	NA [NA; NA]	7/310 (2,3)	NA [NA; NA]	3,48 [1,54; 7,86]	3,22 [1,48; 6,97]	5,10 [2,50; 7,70]	2,40 [1,07; 5,35]
1	20/182 (11,0)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1)	NA [NA; NA]	11,06 [1,54; 79,46]	10,15 [1,39; 74,11]	10,20 [5,10; 15,40]	7,23 [0,96; 54,25]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	31/403 (7,7)	NA [NA; NA]	2/201 (1,0)	NA [NA; NA]	8,66 [2,01; 37,29]	7,57 [1,88; 30,45]	6,80 [3,80; 9,70]	6,47 [1,54; 27,16]
> Median	35/400 (8,8)	NA [NA; NA]	6/197 (3,0)	NA [NA; NA]	3,09 [1,27; 7,51]	2,90 [1,23; 6,83]	5,70 [2,00; 9,40]	1,87 [0,78; 4,50]
Jegliche UE Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	46/574 (8,0)	NA [NA; NA]	8/282 (2,8)	NA [NA; NA]	3,05 [1,41; 6,58]	2,85 [1,36; 5,93]	5,20 [2,30; 8,20]	2,17 [1,02; 4,63]
> 6 Monate	20/229 (8,7)	NA [NA; NA]	0/116 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	8,70 [5,10; 12,40]	NA [NA; NA]
Jegliche UE Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	9/81 (11,1)	NA [NA; NA]	2/39 (5,1)	NA [NA; NA]	2,44 [0,50; 11,98]	2,25 [0,51; 9,85]	6,30 [-3,40; 16,10]	1,65 [0,35; 7,77]
Nein	57/722 (7,9)	NA [NA; NA]	6/359 (1,7)	NA [NA; NA]	5,07 [2,16; 11,90]	4,72 [2,06; 10,81]	6,20 [3,90; 8,60]	3,63 [1,56; 8,46]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	62/670 (9,3)	NA [NA; NA]	8/334 (2,4)	NA [NA; NA]	4,17 [1,97; 8,82]	3,86 [1,87; 7,95]	6,90 [4,10; 9,60]	2,93 [1,40; 6,15]
N1	4/133 (3,0)	NA [NA; NA]	0/64 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	3,10 [0,10; 6,00]	NA [NA; NA]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 6: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Jegliche UE, Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	288/803 (35,9)	35,05 [32,03; 42,45]	75/398 (18,8)	NA [NA; NA]	2,42 [1,81; 3,23]	1,90 [1,52; 2,38]	17,00 [12,00; 22,10]	1,35 [1,04; 1,74]
Jegliche UE Subgruppe: Alter								
< 65	43/106 (40,6)	39,46 [29,80; 51,71]	6/43 (14,0)	NA [13,18; NA]	5,66 [1,92; 16,63]	3,50 [1,48; 8,27]	28,90 [15,70; 42,10]	1,91 [0,73; 4,99]
65- < 75	103/306 (33,7)	42,45 [34,40; 47,11]	22/168 (13,1)	NA [NA; NA]	3,35 [2,02; 5,55]	2,58 [1,69; 3,92]	20,70 [13,30; 28,10]	1,64 [1,02; 2,63]
≥ 75	142/391 (36,3)	28,98 [22,31; 40,61]	47/187 (25,1)	NA [21,95; NA]	1,71 [1,15; 2,52]	1,45 [1,09; 1,93]	11,30 [3,40; 19,20]	1,22 [0,87; 1,71]
Jegliche UE Subgruppe: Abstammung								
Weiß	190/522 (36,4)	36,01 [32,03; 44,72]	51/273 (18,7)	NA [28,32; NA]	2,47 [1,74; 3,52]	1,94 [1,48; 2,54]	17,50 [11,30; 23,70]	1,23 [0,90; 1,70]
Schwarz	16/48 (33,3)	34,79 [19,02; NA]	4/20 (20,0)	NA [27,50; NA]	2,16 [0,61; 7,65]	1,74 [0,67; 4,53]	14,90 [-7,50; 37,30]	1,81 [0,59; 5,53]
Asiatischer Herkunft	23/92 (25,0)	40,61 [28,98; 40,61]	8/47 (17,0)	NA [18,23; NA]	1,64 [0,63; 4,24]	1,46 [0,70; 3,03]	7,60 [-6,30; 21,50]	1,36 [0,57; 3,23]
andere Herkunft	59/141 (41,8)	25,79 [21,45; 43,60]	12/58 (20,7)	NA [NA; NA]	2,76 [1,33; 5,73]	2,00 [1,17; 3,41]	20,90 [7,60; 34,20]	1,50 [0,79; 2,83]
Jegliche UE Subgruppe: Region								
Nordamerika	112/283 (39,6)	29,41 [22,31; 34,79]	29/133 (21,8)	NA [24,80; NA]	2,32 [1,45; 3,74]	1,82 [1,27; 2,59]	17,90 [8,70; 27,10]	1,29 [0,85; 1,95]
Europa	138/395 (34,9)	42,45 [34,40; 47,11]	34/203 (16,7)	NA [NA; NA]	2,65 [1,74; 4,05]	2,08 [1,49; 2,92]	18,10 [11,10; 25,10]	1,35 [0,92; 1,98]
Rest der Welt	38/125 (30,4)	40,61 [28,98; NA]	12/62 (19,4)	NA [18,23; NA]	1,84 [0,86; 3,94]	1,58 [0,88; 2,85]	10,80 [-1,80; 23,40]	1,53 [0,77; 3,02]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE: Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	55/156 (35,3)	35,05 [26,22; 51,71]	13/83 (15,7)	NA [24,80; NA]	3,05 [1,53; 6,08]	2,29 [1,33; 3,94]	20,10 [9,30; 30,90]	1,59 [0,85; 2,96]
≥ 2	232/642 (36,1)	35,58 [31,57; 40,80]	62/314 (19,7)	NA [28,32; NA]	2,30 [1,67; 3,17]	1,83 [1,43; 2,34]	16,40 [10,60; 22,20]	1,31 [0,98; 1,74]
Unbekannt	1/5 (20,0)	NA [10,28; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jegliche UE: Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	216/621 (34,8)	36,76 [34,40; 44,72]	50/310 (16,1)	NA [NA; NA]	2,75 [1,95; 3,89]	2,14 [1,63; 2,82]	18,50 [12,90; 24,00]	1,49 [1,09; 2,04]
1	72/182 (39,6)	24,41 [19,09; 43,60]	25/88 (28,4)	27,50 [18,17; NA]	1,74 [0,99; 3,05]	1,43 [0,98; 2,08]	12,00 [0,30; 23,70]	1,05 [0,66; 1,69]
Jegliche UE: Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	143/403 (35,5)	34,79 [29,41; 40,80]	39/201 (19,4)	NA [28,32; NA]	2,34 [1,55; 3,52]	1,86 [1,36; 2,56]	16,40 [9,20; 23,70]	1,40 [0,97; 2,01]
> Median	145/400 (36,3)	36,83 [29,60; 47,11]	36/197 (18,3)	NA [24,80; NA]	2,54 [1,68; 3,86]	1,97 [1,43; 2,72]	18,00 [10,80; 25,20]	1,32 [0,91; 1,92]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	205/574 (35,7)	35,05 [31,57; 42,45]	47/282 (16,7)	NA [28,32; NA]	2,78 [1,94; 3,97]	2,14 [1,61; 2,84]	19,00 [13,20; 24,90]	1,53 [1,11; 2,11]
> 6 Monate	83/229 (36,2)	35,58 [28,32; NA]	28/116 (24,1)	NA [NA; NA]	1,79 [1,08; 2,97]	1,50 [1,04; 2,16]	12,10 [2,20; 22,00]	1,04 [0,67; 1,61]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	35/81 (43,2)	29,41 [20,43; 42,45]	9/39 (23,1)	NA [24,80; NA]	2,58 [1,08; 6,21]	1,88 [1,01; 3,50]	20,30 [3,30; 37,30]	1,31 [0,62; 2,77]
Nein	253/722 (35,0)	36,01 [32,76; 44,72]	66/359 (18,4)	NA [NA; NA]	2,40 [1,76; 3,26]	1,91 [1,50; 2,42]	16,70 [11,40; 22,00]	1,35 [1,03; 1,78]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	241/670 (36,0)	35,58 [29,80; 42,45]	65/334 (19,5)	NA [NA; NA]	2,33 [1,70; 3,18]	1,85 [1,45; 2,35]	16,50 [10,90; 22,10]	1,37 [1,04; 1,81]
N1	47/133 (35,3)	34,56 [32,76; 44,72]	10/64 (15,6)	NA [NA; NA]	3,00 [1,38; 6,53]	2,26 [1,23; 4,15]	19,70 [7,70; 31,60]	1,18 [0,58; 2,39]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 7: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Jegliche UE, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	447/803 (55,7)	14,75 [11,27; 21,82]	161/398 (40,5)	23,72 [14,75; NA]	1,84 [1,44; 2,34]	1,37 [1,20; 1,57]	15,10 [9,20; 21,00]	1,21 [1,00; 1,45]
Jegliche UE Subgruppe: Alter								
< 65	60/106 (56,6)	18,37 [6,21; 36,76]	15/43 (34,9)	15,87 [12,91; NA]	2,24 [1,07; 4,73]	1,55 [1,00; 2,42]	19,80 [2,30; 37,20]	1,15 [0,64; 2,07]
65- < 75	165/306 (53,9)	21,85 [10,22; 28,35]	67/168 (39,9)	23,72 [12,65; NA]	1,74 [1,18; 2,57]	1,34 [1,08; 1,66]	13,60 [4,30; 22,80]	1,07 [0,80; 1,43]
≥ 75	222/391 (56,8)	12,75 [9,59; 17,05]	79/187 (42,2)	19,35 [11,11; NA]	1,77 [1,25; 2,52]	1,34 [1,11; 1,61]	14,40 [5,70; 23,10]	1,29 [0,99; 1,68]
Jegliche UE Subgruppe: Abstammung								
Weiß	301/522 (57,7)	12,62 [9,07; 19,35]	109/273 (39,9)	19,35 [12,91; NA]	2,04 [1,51; 2,75]	1,44 [1,22; 1,70]	17,60 [10,40; 24,80]	1,30 [1,04; 1,62]
Schwarz	23/48 (47,9)	40,12 [9,59; 45,24]	10/20 (50,0)	7,16 [0,92; NA]	1,04 [0,37; 2,91]	1,02 [0,60; 1,74]	1,10 [-26,10; 28,30]	0,69 [0,32; 1,49]
Asiatischer Herkunft	35/92 (38,0)	NA [15,57; NA]	9/47 (19,1)	NA [NA; NA]	2,77 [1,15; 6,66]	2,16 [1,06; 4,38]	20,30 [4,90; 35,70]	2,38 [1,09; 5,19]
andere Herkunft	88/141 (62,4)	14,49 [9,23; 24,97]	33/58 (56,9)	9,33 [2,79; 23,72]	1,19 [0,63; 2,24]	1,07 [0,83; 1,38]	4,20 [-10,90; 19,20]	0,77 [0,51; 1,17]
Jegliche UE Subgruppe: Region								
Nordamerika	174/283 (61,5)	8,77 [6,21; 12,03]	61/133 (45,9)	15,87 [8,48; NA]	1,83 [1,21; 2,78]	1,33 [1,08; 1,63]	15,00 [4,80; 25,30]	1,24 [0,92; 1,66]
Europa	211/395 (53,4)	22,31 [14,82; 28,32]	85/203 (41,9)	19,35 [11,04; NA]	1,59 [1,13; 2,25]	1,28 [1,06; 1,54]	11,60 [3,20; 20,00]	0,98 [0,76; 1,27]
Rest der Welt	62/125 (49,6)	15,57 [7,42; NA]	15/62 (24,2)	NA [NA; NA]	3,23 [1,60; 6,50]	2,11 [1,29; 3,46]	25,90 [12,10; 39,70]	2,50 [1,39; 4,48]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	74/156 (47,4)	27,66 [11,43; 44,22]	33/83 (39,8)	23,72 [9,23; NA]	1,40 [0,80; 2,44]	1,20 [0,88; 1,62]	7,80 [-5,00; 20,70]	1,00 [0,66; 1,52]
≥ 2	371/642 (57,8)	13,50 [9,96; 19,35]	127/314 (40,4)	36,04 [14,75; NA]	2,00 [1,52; 2,64]	1,43 [1,23; 1,66]	17,30 [10,60; 24,00]	1,29 [1,05; 1,58]
Unbekannt	2/5 (40,0)	37,75 [10,71; 37,75]	1/1 (100,0)	0,39 [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jegliche UE Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	340/621 (54,8)	18,43 [13,50; 25,79]	123/310 (39,7)	36,04 [12,91; NA]	1,82 [1,38; 2,40]	1,37 [1,18; 1,60]	14,80 [8,10; 21,50]	1,15 [0,93; 1,42]
1	107/182 (58,8)	9,23 [6,21; 13,67]	38/88 (43,2)	16,72 [9,27; NA]	1,87 [1,11; 3,14]	1,35 [1,04; 1,76]	15,50 [2,80; 28,20]	1,35 [0,93; 1,98]
Jegliche UE Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	201/403 (49,9)	21,85 [14,49; 30,92]	78/201 (38,8)	NA [19,35; NA]	1,54 [1,09; 2,17]	1,27 [1,04; 1,55]	10,50 [2,10; 18,90]	1,14 [0,87; 1,49]
> Median	246/400 (61,5)	11,01 [8,28; 17,74]	83/197 (42,1)	14,75 [11,11; NA]	2,27 [1,60; 3,22]	1,48 [1,24; 1,77]	20,30 [11,90; 28,70]	1,28 [0,99; 1,65]
Jegliche UE Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	340/574 (59,2)	10,71 [8,31; 14,69]	111/282 (39,4)	23,72 [14,75; NA]	2,23 [1,67; 2,99]	1,50 [1,28; 1,76]	19,80 [12,80; 26,70]	1,36 [1,10; 1,69]
> 6 Monate	107/229 (46,7)	29,04 [24,97; 44,19]	50/116 (43,1)	18,20 [9,59; NA]	1,16 [0,74; 1,82]	1,08 [0,84; 1,39]	3,60 [-7,50; 14,70]	0,86 [0,61; 1,22]
Jegliche UE Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	48/81 (59,3)	14,75 [3,75; 28,32]	13/39 (33,3)	NA [11,11; NA]	2,91 [1,29; 6,56]	1,75 [1,09; 2,81]	25,10 [7,10; 43,20]	1,83 [0,97; 3,42]
Nein	399/722 (55,3)	14,82 [11,27; 22,27]	148/359 (41,2)	23,72 [12,91; NA]	1,75 [1,36; 2,27]	1,34 [1,16; 1,54]	14,00 [7,70; 20,30]	1,16 [0,95; 1,40]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	369/670 (55,1)	14,69 [11,27; 22,31]	135/334 (40,4)	23,72 [14,82; NA]	1,80 [1,38; 2,34]	1,36 [1,18; 1,58]	14,60 [8,10; 21,10]	1,23 [1,01; 1,50]
N1	78/133 (58,6)	17,74 [7,85; 24,97]	26/64 (40,6)	NA [7,62; NA]	2,07 [1,12; 3,82]	1,43 [1,03; 1,98]	17,60 [3,00; 32,10]	1,09 [0,69; 1,74]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 8: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Jegliche UE, Untersuchungen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE SOC Untersuchungen, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	267/803 (33,3)	44,12 [37,81; NA]	67/398 (16,8)	NA [NA; NA]	2,46 [1,82; 3,33]	1,97 [1,55; 2,50]	16,30 [11,40; 21,20]	1,65 [1,26; 2,17]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	29/106 (27,4)	46,19 [33,15; NA]	4/43 (9,3)	NA [NA; NA]	4,00 [1,23; 12,96]	2,95 [1,12; 7,79]	18,40 [6,30; 30,40]	1,29 [0,43; 3,86]
65- < 75	97/306 (31,7)	NA [37,81; NA]	21/168 (12,5)	NA [NA; NA]	3,23 [1,92; 5,44]	2,54 [1,64; 3,93]	19,10 [11,80; 26,30]	2,02 [1,25; 3,27]
≥ 75	141/391 (36,1)	41,30 [28,78; NA]	42/187 (22,5)	NA [29,37; NA]	1,91 [1,27; 2,86]	1,58 [1,17; 2,13]	13,00 [5,40; 20,70]	1,49 [1,05; 2,12]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	174/522 (33,3)	NA [36,73; NA]	48/273 (17,6)	NA [33,35; NA]	2,34 [1,63; 3,35]	1,90 [1,43; 2,53]	15,80 [9,70; 21,90]	1,54 [1,11; 2,13]
Schwarz	18/48 (37,5)	40,51 [15,08; NA]	2/20 (10,0)	NA [NA; NA]	4,96 [1,06; 23,20]	3,69 [0,92; 14,76]	27,20 [7,30; 47,00]	3,49 [0,80; 15,19]
Asiatischer Herkunft	30/92 (32,6)	44,12 [18,43; 44,12]	7/47 (14,9)	NA [NA; NA]	2,80 [1,07; 7,32]	2,23 [1,03; 4,83]	17,70 [3,40; 32,10]	2,59 [1,06; 6,31]
andere Herkunft	45/141 (31,9)	37,81 [33,15; NA]	10/58 (17,2)	NA [29,37; NA]	2,39 [1,09; 5,27]	1,90 [1,03; 3,49]	15,40 [3,10; 27,80]	1,42 [0,71; 2,86]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	96/283 (33,9)	NA [29,44; NA]	21/133 (15,8)	NA [33,35; NA]	2,74 [1,62; 4,62]	2,15 [1,41; 3,28]	18,40 [10,00; 26,80]	1,90 [1,18; 3,08]
Europa	129/395 (32,7)	46,19 [36,73; NA]	38/203 (18,7)	NA [NA; NA]	2,04 [1,36; 3,08]	1,72 [1,25; 2,37]	13,50 [6,30; 20,60]	1,28 [0,89; 1,86]
Rest der Welt	42/125 (33,6)	44,12 [23,26; NA]	8/62 (12,9)	NA [NA; NA]	3,92 [1,60; 9,56]	2,83 [1,38; 5,81]	21,90 [10,40; 33,50]	3,23 [1,44; 7,28]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	48/156 (30,8)	46,19 [32,92; NA]	14/83 (16,9)	NA [NA; NA]	2,24 [1,15; 4,33]	1,85 [1,10; 3,11]	14,50 [3,60; 25,50]	1,50 [0,81; 2,77]
≥ 2	219/642 (34,1)	44,12 [36,73; NA]	53/314 (16,9)	NA [33,35; NA]	2,55 [1,82; 3,58]	2,01 [1,54; 2,63]	17,10 [11,60; 22,60]	1,71 [1,26; 2,32]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	192/621 (30,9)	46,19 [40,51; NA]	52/310 (16,8)	NA [NA; NA]	2,22 [1,57; 3,13]	1,83 [1,39; 2,40]	13,90 [8,40; 19,40]	1,47 [1,07; 2,00]
1	75/182 (41,2)	30,09 [16,79; NA]	15/88 (17,0)	NA [NA; NA]	3,29 [1,76; 6,14]	2,40 [1,46; 3,95]	24,10 [13,20; 35,00]	2,32 [1,31; 4,08]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	124/403 (30,8)	44,12 [33,25; NA]	38/201 (18,9)	NA [33,35; NA]	1,92 [1,27; 2,91]	1,64 [1,19; 2,26]	12,00 [4,90; 19,10]	1,46 [1,01; 2,13]
> Median	143/400 (35,8)	46,19 [33,22; NA]	29/197 (14,7)	NA [NA; NA]	3,21 [2,06; 5,02]	2,43 [1,69; 3,50]	20,90 [14,10; 27,80]	1,88 [1,26; 2,83]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	183/574 (31,9)	44,12 [36,73; NA]	47/282 (16,7)	NA [33,35; NA]	2,33 [1,62; 3,33]	1,90 [1,43; 2,54]	15,10 [9,30; 20,90]	1,46 [1,05; 2,02]
> 6 Monate	84/229 (36,7)	NA [33,15; NA]	20/116 (17,2)	NA [NA; NA]	2,82 [1,62; 4,92]	2,13 [1,38; 3,27]	19,40 [10,20; 28,70]	2,15 [1,31; 3,51]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	27/81 (33,3)	40,51 [25,79; NA]	8/39 (20,5)	NA [NA; NA]	1,90 [0,76; 4,78]	1,58 [0,80; 3,14]	11,90 [-4,10; 27,90]	1,43 [0,64; 3,21]
Nein	240/722 (33,2)	44,12 [36,73; NA]	59/359 (16,4)	NA [NA; NA]	2,54 [1,84; 3,49]	2,02 [1,57; 2,61]	16,80 [11,70; 22,00]	1,68 [1,26; 2,25]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	220/670 (32,8)	44,12 [37,81; NA]	56/334 (16,8)	NA [NA; NA]	2,43 [1,75; 3,37]	1,96 [1,51; 2,55]	16,10 [10,70; 21,40]	1,68 [1,24; 2,25]
N1	47/133 (35,3)	NA [23,03; NA]	11/64 (17,2)	NA [NA; NA]	2,67 [1,25; 5,68]	2,03 [1,14; 3,61]	17,70 [5,60; 29,80]	1,55 [0,79; 3,04]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 9: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Jegliche UE, Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	317/803 (39,5)	38,60 [31,31; 44,26]	89/398 (22,4)	NA [33,35; NA]	2,27 [1,72; 2,98]	1,77 [1,45; 2,17]	17,20 [11,90; 22,50]	1,54 [1,22; 1,96]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	56/106 (52,8)	21,06 [10,97; 36,07]	11/43 (25,6)	NA [11,04; NA]	3,58 [1,55; 8,27]	2,18 [1,22; 3,88]	27,60 [11,80; 43,40]	1,65 [0,83; 3,29]
65- < 75	99/306 (32,4)	46,85 [40,51; NA]	37/168 (22,0)	NA [NA; NA]	1,70 [1,10; 2,64]	1,48 [1,06; 2,07]	10,50 [2,30; 18,70]	1,07 [0,72; 1,58]
≥ 75	162/391 (41,4)	30,65 [23,49; 44,26]	41/187 (21,9)	NA [29,37; NA]	2,66 [1,77; 3,99]	1,93 [1,44; 2,59]	20,30 [12,70; 28,00]	1,96 [1,38; 2,76]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	208/522 (39,8)	40,34 [30,36; 44,35]	60/273 (22,0)	NA [26,32; NA]	2,33 [1,67; 3,25]	1,81 [1,41; 2,32]	17,90 [11,40; 24,40]	1,51 [1,13; 2,03]
Schwarz	22/48 (45,8)	27,73 [6,41; NA]	5/20 (25,0)	NA [5,42; NA]	3,04 [0,94; 9,78]	1,99 [0,90; 4,41]	24,90 [1,10; 48,70]	1,88 [0,70; 5,01]
Asiatischer Herkunft	42/92 (45,7)	23,49 [9,63; 31,01]	8/47 (17,0)	NA [NA; NA]	4,42 [1,75; 11,21]	2,67 [1,35; 5,29]	28,60 [13,80; 43,30]	2,69 [1,24; 5,83]
andere Herkunft	45/141 (31,9)	47,08 [33,97; 57,69]	16/58 (27,6)	NA [29,37; NA]	1,28 [0,64; 2,53]	1,18 [0,74; 1,89]	5,10 [-8,90; 19,00]	1,01 [0,56; 1,81]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	114/283 (40,3)	40,34 [23,69; 44,35]	32/133 (24,1)	33,35 [22,01; NA]	2,14 [1,35; 3,42]	1,69 [1,20; 2,36]	16,40 [7,10; 25,70]	1,56 [1,05; 2,32]
Europa	145/395 (36,7)	43,66 [33,97; 57,69]	44/203 (21,7)	NA [29,37; NA]	2,14 [1,44; 3,16]	1,72 [1,28; 2,30]	15,50 [8,10; 23,00]	1,38 [0,98; 1,95]
Rest der Welt	58/125 (46,4)	25,99 [17,77; 38,60]	13/62 (21,0)	NA [21,91; NA]	3,47 [1,66; 7,25]	2,17 [1,31; 3,61]	25,30 [12,10; 38,50]	2,13 [1,16; 3,93]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	53/156 (34,0)	38,60 [29,73; NA]	18/83 (21,7)	NA [22,01; NA]	1,90 [1,02; 3,53]	1,59 [1,00; 2,53]	12,70 [1,10; 24,30]	1,24 [0,71; 2,15]
≥ 2	263/642 (41,0)	36,07 [30,36; 44,35]	71/314 (22,6)	NA [29,37; NA]	2,38 [1,75; 3,23]	1,81 [1,45; 2,27]	18,40 [12,40; 24,40]	1,61 [1,23; 2,10]
Unbekannt	1/5 (20,0)	NA [3,75; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	242/621 (39,0)	40,34 [33,08; 46,85]	59/310 (19,0)	NA [33,35; NA]	2,74 [1,97; 3,80]	2,06 [1,60; 2,65]	20,10 [14,30; 25,90]	1,76 [1,32; 2,35]
1	75/182 (41,2)	25,99 [17,45; NA]	30/88 (34,1)	25,95 [16,82; NA]	1,34 [0,79; 2,29]	1,20 [0,86; 1,68]	6,90 [-5,40; 19,30]	1,14 [0,74; 1,75]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	161/403 (40,0)	33,97 [29,47; 46,85]	45/201 (22,4)	NA [33,35; NA]	2,44 [1,65; 3,60]	1,85 [1,39; 2,47]	18,70 [11,20; 26,20]	1,77 [1,27; 2,48]
> Median	156/400 (39,0)	38,60 [32,36; 51,98]	44/197 (22,3)	NA [29,37; NA]	2,19 [1,48; 3,24]	1,73 [1,30; 2,31]	16,40 [8,80; 23,90]	1,39 [0,99; 1,95]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	222/574 (38,7)	34,73 [31,01; 44,26]	60/282 (21,3)	NA [29,37; NA]	2,34 [1,68; 3,26]	1,82 [1,42; 2,33]	17,50 [11,30; 23,70]	1,58 [1,19; 2,11]
> 6 Monate	95/229 (41,5)	40,51 [25,99; 57,69]	29/116 (25,0)	NA [NA; NA]	2,10 [1,29; 3,44]	1,66 [1,17; 2,36]	16,50 [6,30; 26,70]	1,46 [0,96; 2,23]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	25/81 (30,9)	NA [23,69; NA]	7/39 (17,9)	NA [NA; NA]	1,95 [0,79; 4,80]	1,73 [0,80; 3,73]	13,20 [-3,20; 29,60]	1,63 [0,70; 3,79]
Nein	292/722 (40,4)	36,07 [31,01; 44,12]	82/359 (22,8)	NA [29,37; NA]	2,30 [1,73; 3,07]	1,77 [1,44; 2,19]	17,60 [12,00; 23,20]	1,54 [1,20; 1,97]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	275/670 (41,0)	33,97 [29,73; 44,12]	74/334 (22,2)	NA [33,35; NA]	2,44 [1,80; 3,29]	1,85 [1,49; 2,31]	18,90 [13,10; 24,70]	1,67 [1,29; 2,16]
N1	42/133 (31,6)	44,26 [40,34; NA]	15/64 (23,4)	NA [16,82; NA]	1,53 [0,77; 3,05]	1,36 [0,82; 2,25]	8,40 [-4,60; 21,40]	0,94 [0,51; 1,73]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 10: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Jegliche UE, Erkrankungen des Nervensystems

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE SOC Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	326/803 (40,6)	37,16 [30,42; 47,80]	93/398 (23,4)	NA [NA; NA]	2,27 [1,73; 2,99]	1,74 [1,43; 2,12]	17,30 [11,90; 22,60]	1,54 [1,22; 1,94]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	45/106 (42,5)	39,52 [21,85; NA]	9/43 (20,9)	NA [13,34; NA]	3,09 [1,29; 7,41]	2,18 [1,13; 4,22]	22,60 [7,40; 37,70]	1,53 [0,71; 3,33]
65- < 75	117/306 (38,2)	47,28 [33,38; NA]	35/168 (20,8)	NA [NA; NA]	2,43 [1,55; 3,80]	1,87 [1,34; 2,61]	17,70 [9,60; 25,90]	1,58 [1,07; 2,32]
≥ 75	164/391 (41,9)	30,42 [21,06; 51,98]	49/187 (26,2)	NA [22,60; NA]	2,00 [1,36; 2,95]	1,57 [1,20; 2,05]	15,00 [7,10; 23,00]	1,50 [1,09; 2,08]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	231/522 (44,3)	32,39 [22,01; 47,28]	68/273 (24,9)	NA [26,28; NA]	2,40 [1,73; 3,33]	1,77 [1,41; 2,22]	19,30 [12,60; 25,90]	1,52 [1,16; 2,01]
Schwarz	22/48 (45,8)	31,97 [13,73; 47,28]	6/20 (30,0)	NA [11,89; NA]	1,85 [0,62; 5,51]	1,50 [0,71; 3,16]	15,00 [-10,50; 40,60]	1,06 [0,41; 2,72]
Asiatischer Herkunft	27/92 (29,3)	NA [NA; NA]	5/47 (10,6)	NA [NA; NA]	3,97 [1,31; 11,98]	3,19 [1,19; 8,55]	19,90 [7,10; 32,80]	3,36 [1,16; 9,75]
andere Herkunft	46/141 (32,6)	47,80 [33,38; 47,80]	14/58 (24,1)	NA [22,87; NA]	1,41 [0,70; 2,83]	1,28 [0,77; 2,15]	7,00 [-6,70; 20,80]	1,13 [0,61; 2,08]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	134/283 (47,3)	25,43 [15,74; 31,97]	33/133 (24,8)	NA [NA; NA]	2,95 [1,84; 4,72]	1,96 [1,43; 2,70]	23,50 [14,30; 32,80]	1,80 [1,23; 2,65]
Europa	143/395 (36,2)	47,80 [36,66; NA]	50/203 (24,6)	NA [26,28; NA]	1,71 [1,17; 2,51]	1,46 [1,11; 1,91]	11,30 [3,70; 18,90]	1,15 [0,83; 1,60]
Rest der Welt	49/125 (39,2)	38,87 [21,95; NA]	10/62 (16,1)	NA [24,02; NA]	3,66 [1,61; 8,30]	2,55 [1,35; 4,83]	23,30 [11,00; 35,60]	3,20 [1,50; 6,82]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	69/156 (44,2)	25,43 [19,75; 47,28]	16/83 (19,3)	NA [24,02; NA]	3,48 [1,82; 6,64]	2,32 [1,44; 3,72]	25,10 [13,80; 36,50]	2,04 [1,17; 3,54]
≥ 2	256/642 (39,9)	39,52 [33,38; 51,98]	76/314 (24,2)	NA [NA; NA]	2,08 [1,54; 2,83]	1,64 [1,32; 2,04]	15,50 [9,50; 21,60]	1,46 [1,12; 1,89]
Unbekannt	1/5 (20,0)	NA [0,95; NA]	1/1 (100,0)	1,02 [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	262/621 (42,2)	37,16 [27,80; 47,80]	79/310 (25,5)	NA [24,02; NA]	2,14 [1,58; 2,90]	1,64 [1,33; 2,03]	16,40 [10,30; 22,60]	1,41 [1,09; 1,81]
1	64/182 (35,2)	53,98 [35,38; NA]	14/88 (15,9)	NA [26,28; NA]	2,76 [1,43; 5,32]	2,19 [1,27; 3,77]	18,50 [8,00; 28,90]	2,11 [1,18; 3,79]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	161/403 (40,0)	36,66 [28,19; 47,28]	46/201 (22,9)	NA [NA; NA]	2,40 [1,61; 3,57]	1,79 [1,35; 2,37]	17,90 [10,40; 25,30]	1,67 [1,20; 2,33]
> Median	165/400 (41,3)	38,87 [26,84; 53,98]	47/197 (23,9)	NA [26,28; NA]	2,28 [1,55; 3,37]	1,74 [1,32; 2,29]	17,60 [10,00; 25,30]	1,42 [1,02; 1,97]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	226/574 (39,4)	37,16 [28,19; 55,26]	58/282 (20,6)	NA [NA; NA]	2,54 [1,81; 3,55]	1,91 [1,49; 2,46]	18,80 [12,70; 24,90]	1,70 [1,27; 2,27]
> 6 Monate	100/229 (43,7)	36,66 [21,16; 53,98]	35/116 (30,2)	NA [20,89; NA]	1,80 [1,12; 2,91]	1,45 [1,06; 1,98]	13,50 [3,00; 24,00]	1,27 [0,86; 1,88]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	42/81 (51,9)	25,17 [10,78; 47,28]	14/39 (35,9)	NA [9,76; NA]	1,95 [0,88; 4,29]	1,45 [0,91; 2,33]	16,20 [-2,30; 34,80]	1,25 [0,67; 2,31]
Nein	284/722 (39,3)	38,87 [32,39; 53,98]	79/359 (22,0)	NA [NA; NA]	2,32 [1,73; 3,11]	1,79 [1,45; 2,22]	17,40 [11,80; 22,90]	1,59 [1,24; 2,05]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	277/670 (41,3)	35,38 [27,80; 51,98]	83/334 (24,9)	NA [NA; NA]	2,15 [1,61; 2,89]	1,67 [1,35; 2,05]	16,50 [10,60; 22,40]	1,52 [1,19; 1,95]
N1	49/133 (36,8)	39,52 [36,66; 47,80]	10/64 (15,6)	NA [18,20; NA]	3,21 [1,48; 7,00]	2,34 [1,28; 4,29]	21,00 [9,10; 33,00]	1,70 [0,85; 3,40]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 11: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Jegliche UE, Erkrankungen der Nieren und Harnwege

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	318/803 (39,6)	34,66 [29,63; 39,33]	154/398 (38,7)	21,91 [17,38; 29,90]	1,04 [0,81; 1,33]	1,02 [0,88; 1,19]	0,80 [-5,00; 6,70]	0,64 [0,52; 0,78]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	47/106 (44,3)	35,78 [27,93; 42,68]	11/43 (25,6)	24,94 [17,87; NA]	2,60 [1,15; 5,87]	1,89 [1,05; 3,41]	21,00 [4,90; 37,10]	0,76 [0,36; 1,59]
65- < 75	125/306 (40,8)	38,67 [28,91; 48,53]	59/168 (35,1)	21,88 [17,15; NA]	1,26 [0,85; 1,87]	1,16 [0,90; 1,48]	5,40 [-3,70; 14,50]	0,68 [0,49; 0,95]
≥ 75	146/391 (37,3)	30,55 [27,53; 38,67]	84/187 (44,9)	21,06 [10,94; 29,37]	0,73 [0,51; 1,04]	0,83 [0,67; 1,02]	-7,70 [-16,40; 0,90]	0,59 [0,44; 0,78]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	202/522 (38,7)	34,96 [29,63; 47,84]	105/273 (38,5)	21,06 [14,26; 29,90]	1,00 [0,74; 1,36]	1,00 [0,83; 1,21]	0,10 [-7,00; 7,20]	0,59 [0,46; 0,76]
Schwarz	24/48 (50,0)	26,51 [11,53; 42,12]	8/20 (40,0)	21,91 [7,26; 24,94]	1,45 [0,51; 4,15]	1,23 [0,66; 2,29]	9,40 [-17,10; 35,80]	0,88 [0,38; 2,02]
Asiatischer Herkunft	33/92 (35,9)	28,55 [23,95; 38,83]	15/47 (31,9)	NA [19,42; NA]	1,21 [0,57; 2,58]	1,14 [0,67; 1,93]	4,30 [-12,90; 21,50]	0,88 [0,45; 1,71]
andere Herkunft	59/141 (41,8)	32,30 [25,43; 51,94]	26/58 (44,8)	29,37 [8,21; NA]	0,83 [0,44; 1,57]	0,91 [0,64; 1,27]	-4,30 [-19,40; 10,80]	0,56 [0,34; 0,91]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	126/283 (44,5)	28,39 [21,88; 33,08]	49/133 (36,8)	20,37 [14,75; NA]	1,40 [0,92; 2,15]	1,22 [0,94; 1,58]	8,10 [-1,90; 18,10]	0,81 [0,58; 1,15]
Europa	148/395 (37,5)	43,53 [31,28; 48,26]	78/203 (38,4)	24,94 [15,70; NA]	0,97 [0,68; 1,38]	0,98 [0,79; 1,22]	-0,70 [-8,90; 7,50]	0,56 [0,42; 0,74]
Rest der Welt	44/125 (35,2)	38,27 [26,02; 50,66]	27/62 (43,5)	19,42 [8,97; NA]	0,68 [0,36; 1,28]	0,79 [0,54; 1,15]	-9,20 [-24,20; 5,90]	0,58 [0,35; 0,99]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	52/156 (33,3)	39,42 [28,81; 55,00]	30/83 (36,1)	21,91 [12,65; NA]	0,91 [0,52; 1,60]	0,94 [0,66; 1,35]	-2,10 [-14,70; 10,50]	0,55 [0,34; 0,88]
≥ 2	264/642 (41,1)	32,85 [28,65; 38,83]	124/314 (39,5)	21,88 [17,15; NA]	1,07 [0,81; 1,40]	1,04 [0,88; 1,23]	1,50 [-5,10; 8,10]	0,67 [0,54; 0,83]
Unbekannt	2/5 (40,0)	NA [4,60; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	236/621 (38,0)	38,83 [31,28; 43,53]	116/310 (37,4)	24,94 [17,38; NA]	1,01 [0,76; 1,34]	1,01 [0,84; 1,20]	0,30 [-6,30; 6,90]	0,61 [0,49; 0,77]
1	82/182 (45,1)	25,73 [19,61; 37,42]	38/88 (43,2)	20,37 [10,71; NA]	1,08 [0,65; 1,80]	1,04 [0,78; 1,40]	1,90 [-11,00; 14,90]	0,73 [0,49; 1,08]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	139/403 (34,5)	38,83 [32,85; 48,26]	74/201 (36,8)	25,79 [17,87; NA]	0,88 [0,62; 1,26]	0,92 [0,74; 1,16]	-2,80 [-10,90; 5,30]	0,61 [0,45; 0,81]
> Median	179/400 (44,8)	28,91 [25,76; 37,42]	80/197 (40,6)	19,42 [13,31; 29,37]	1,19 [0,84; 1,68]	1,10 [0,90; 1,35]	4,20 [-4,30; 12,70]	0,67 [0,50; 0,88]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	234/574 (40,8)	30,32 [27,93; 37,42]	110/282 (39,0)	20,37 [14,26; 29,37]	1,07 [0,80; 1,44]	1,04 [0,88; 1,25]	1,70 [-5,30; 8,70]	0,65 [0,52; 0,83]
> 6 Monate	84/229 (36,7)	43,53 [34,96; 51,91]	44/116 (37,9)	25,79 [17,15; NA]	0,95 [0,60; 1,51]	0,97 [0,73; 1,29]	-1,20 [-12,00; 9,50]	0,60 [0,41; 0,88]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	34/81 (42,0)	30,55 [22,77; 47,84]	16/39 (41,0)	29,90 [7,39; NA]	1,02 [0,47; 2,22]	1,01 [0,64; 1,61]	0,50 [-18,30; 19,30]	0,58 [0,31; 1,08]
Nein	284/722 (39,3)	34,96 [29,63; 40,90]	138/359 (38,4)	21,91 [17,15; 29,37]	1,04 [0,80; 1,35]	1,02 [0,87; 1,20]	0,90 [-5,30; 7,00]	0,65 [0,52; 0,80]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	264/670 (39,4)	34,66 [29,01; 42,12]	135/334 (40,4)	21,88 [15,70; 29,37]	0,96 [0,73; 1,25]	0,97 [0,83; 1,14]	-1,00 [-7,50; 5,40]	0,64 [0,51; 0,79]
N1	54/133 (40,6)	35,78 [25,53; 53,78]	19/64 (29,7)	NA [8,21; NA]	1,61 [0,84; 3,06]	1,36 [0,88; 2,08]	10,60 [-3,30; 24,40]	0,67 [0,38; 1,18]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 12: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Jegliche UE, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	344/803 (42,8)	36,57 [28,62; 47,80]	68/398 (17,1)	NA [NA; NA]	3,61 [2,68; 4,85]	2,51 [1,99; 3,16]	25,70 [20,70; 30,80]	2,47 [1,90; 3,21]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	44/106 (41,5)	37,32 [26,18; NA]	7/43 (16,3)	NA [NA; NA]	4,91 [1,82; 13,21]	3,06 [1,41; 6,62]	29,00 [15,10; 43,00]	2,32 [0,97; 5,55]
65- < 75	113/306 (36,9)	NA [42,74; NA]	27/168 (16,1)	NA [NA; NA]	3,05 [1,90; 4,90]	2,29 [1,57; 3,34]	20,80 [13,00; 28,60]	2,12 [1,38; 3,24]
≥ 75	187/391 (47,8)	18,73 [11,34; 32,69]	34/187 (18,2)	NA [NA; NA]	3,98 [2,61; 6,07]	2,61 [1,89; 3,62]	29,10 [21,60; 36,60]	2,91 [2,02; 4,21]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	216/522 (41,4)	39,36 [31,84; NA]	49/273 (17,9)	NA [NA; NA]	3,21 [2,25; 4,58]	2,31 [1,75; 3,04]	23,50 [17,30; 29,70]	2,15 [1,57; 2,94]
Schwarz	17/48 (35,4)	NA [18,46; NA]	2/20 (10,0)	NA [NA; NA]	4,43 [0,96; 20,51]	3,47 [0,86; 14,04]	25,00 [5,10; 44,80]	3,71 [0,85; 16,24]
Asiatischer Herkunft	47/92 (51,1)	20,17 [4,04; NA]	7/47 (14,9)	NA [NA; NA]	7,17 [2,63; 19,51]	4,09 [1,80; 9,29]	37,90 [23,80; 52,10]	5,03 [1,98; 12,76]
andere Herkunft	64/141 (45,4)	36,57 [14,03; 47,80]	10/58 (17,2)	NA [27,66; NA]	3,70 [1,72; 7,98]	2,50 [1,38; 4,54]	26,00 [13,20; 38,80]	2,57 [1,31; 5,04]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	134/283 (47,3)	25,79 [15,87; 34,00]	17/133 (12,8)	NA [NA; NA]	5,89 [3,36; 10,32]	3,65 [2,30; 5,78]	34,20 [26,00; 42,50]	3,50 [2,10; 5,84]
Europa	146/395 (37,0)	47,80 [39,36; NA]	38/203 (18,7)	NA [NA; NA]	2,56 [1,70; 3,87]	1,95 [1,43; 2,67]	17,90 [10,80; 25,10]	1,83 [1,28; 2,63]
Rest der Welt	64/125 (51,2)	22,18 [5,72; NA]	13/62 (21,0)	NA [NA; NA]	4,17 [1,99; 8,71]	2,48 [1,47; 4,19]	30,10 [16,80; 43,40]	2,83 [1,51; 5,28]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	68/156 (43,6)	32,66 [22,11; NA]	12/83 (14,5)	NA [NA; NA]	4,76 [2,37; 9,54]	3,08 [1,77; 5,37]	29,80 [19,00; 40,60]	2,92 [1,57; 5,43]
≥ 2	274/642 (42,7)	39,36 [28,62; 50,20]	56/314 (17,8)	NA [NA; NA]	3,38 [2,44; 4,69]	2,39 [1,85; 3,08]	24,80 [19,00; 30,50]	2,38 [1,78; 3,19]
Unbekannt	2/5 (40,0)	NA [0,16; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	270/621 (43,5)	34,00 [27,60; 47,80]	58/310 (18,7)	NA [NA; NA]	3,30 [2,39; 4,58]	2,32 [1,81; 2,97]	24,70 [18,80; 30,60]	2,24 [1,68; 2,98]
1	74/182 (40,7)	44,22 [15,44; NA]	10/88 (11,4)	NA [NA; NA]	5,10 [2,45; 10,62]	3,46 [1,89; 6,35]	28,60 [18,70; 38,50]	3,59 [1,84; 6,99]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	166/403 (41,2)	37,32 [27,60; NA]	37/201 (18,4)	NA [NA; NA]	3,06 [2,03; 4,62]	2,24 [1,63; 3,08]	22,50 [15,20; 29,70]	2,24 [1,56; 3,22]
> Median	178/400 (44,5)	34,00 [18,46; 50,20]	31/197 (15,7)	NA [27,66; NA]	4,28 [2,77; 6,60]	2,82 [2,00; 3,97]	28,70 [21,60; 35,80]	2,62 [1,78; 3,85]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	239/574 (41,6)	36,57 [28,62; 50,20]	46/282 (16,3)	NA [NA; NA]	3,63 [2,54; 5,18]	2,55 [1,92; 3,38]	25,30 [19,30; 31,20]	2,38 [1,73; 3,27]
> 6 Monate	105/229 (45,9)	32,69 [14,72; NA]	22/116 (19,0)	NA [NA; NA]	3,56 [2,09; 6,07]	2,42 [1,62; 3,62]	26,90 [17,20; 36,60]	2,66 [1,68; 4,22]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	36/81 (44,4)	42,74 [18,23; 48,62]	7/39 (17,9)	NA [NA; NA]	3,34 [1,34; 8,36]	2,47 [1,18; 5,17]	26,10 [9,40; 42,80]	2,25 [0,99; 5,11]
Nein	308/722 (42,7)	36,57 [27,60; NA]	61/359 (17,0)	NA [NA; NA]	3,64 [2,66; 4,98]	2,51 [1,97; 3,21]	25,70 [20,40; 31,00]	2,50 [1,89; 3,29]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	281/670 (41,9)	39,36 [28,85; NA]	59/334 (17,7)	NA [NA; NA]	3,38 [2,45; 4,66]	2,38 [1,85; 3,04]	24,30 [18,80; 29,80]	2,42 [1,82; 3,20]
N1	63/133 (47,4)	32,46 [14,72; 47,80]	9/64 (14,1)	NA [NA; NA]	5,10 [2,32; 11,18]	3,37 [1,77; 6,41]	33,10 [20,80; 45,40]	2,82 [1,39; 5,72]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 13: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Jegliche UE, Gefäßerkrankungen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE Gefäßerkrankungen, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	354/803 (44,1)	29,37 [22,21; 44,35]	120/398 (30,2)	NA [33,18; NA]	1,83 [1,42; 2,36]	1,46 [1,24; 1,73]	13,90 [8,30; 19,60]	1,31 [1,06; 1,61]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	55/106 (51,9)	21,82 [11,11; NA]	15/43 (34,9)	NA [7,66; NA]	1,81 [0,87; 3,76]	1,43 [0,90; 2,27]	15,00 [-2,80; 32,80]	1,05 [0,58; 1,90]
65- < 75	146/306 (47,7)	28,98 [16,30; 44,12]	55/168 (32,7)	33,18 [23,10; NA]	1,85 [1,24; 2,74]	1,45 [1,13; 1,85]	14,50 [5,40; 23,50]	1,20 [0,87; 1,64]
≥ 75	153/391 (39,1)	44,35 [22,21; NA]	50/187 (26,7)	NA [29,47; NA]	1,75 [1,19; 2,58]	1,45 [1,11; 1,89]	12,10 [4,20; 20,10]	1,44 [1,05; 1,99]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	244/522 (46,7)	22,21 [14,85; 44,35]	87/273 (31,9)	NA [29,47; NA]	1,91 [1,40; 2,60]	1,48 [1,21; 1,79]	15,10 [8,10; 22,00]	1,30 [1,01; 1,66]
Schwarz	27/48 (56,3)	14,19 [6,41; 44,72]	4/20 (20,0)	NA [NA; NA]	6,84 [1,84; 25,39]	3,01 [1,24; 7,30]	40,70 [18,60; 62,70]	2,87 [0,99; 8,29]
Asiatischer Herkunft	13/92 (14,1)	NA [NA; NA]	9/47 (19,1)	NA [NA; NA]	0,71 [0,28; 1,82]	0,74 [0,32; 1,73]	-4,80 [-18,80; 9,10]	0,71 [0,30; 1,70]
andere Herkunft	70/141 (49,6)	25,73 [13,93; 36,76]	20/58 (34,5)	33,18 [13,67; NA]	1,75 [0,92; 3,33]	1,38 [0,93; 2,05]	13,30 [-1,60; 28,10]	1,20 [0,72; 2,00]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	136/283 (48,1)	16,13 [12,88; 28,16]	38/133 (28,6)	NA [NA; NA]	2,34 [1,49; 3,66]	1,67 [1,25; 2,24]	19,30 [9,70; 28,90]	1,50 [1,04; 2,16]
Europa	186/395 (47,1)	29,37 [18,43; 47,54]	68/203 (33,5)	33,18 [29,47; NA]	1,78 [1,25; 2,54]	1,41 [1,13; 1,76]	13,80 [5,60; 22,00]	1,21 [0,91; 1,60]
Rest der Welt	32/125 (25,6)	NA [NA; NA]	14/62 (22,6)	NA [23,10; NA]	1,13 [0,55; 2,32]	1,10 [0,64; 1,90]	2,30 [-11,00; 15,70]	1,00 [0,53; 1,90]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	68/156 (43,6)	25,73 [12,65; NA]	27/83 (32,5)	NA [13,83; NA]	1,61 [0,92; 2,82]	1,34 [0,94; 1,90]	11,20 [-1,60; 24,00]	1,16 [0,73; 1,82]
≥ 2	283/642 (44,1)	29,63 [22,21; 44,35]	93/314 (29,6)	NA [29,47; NA]	1,87 [1,40; 2,49]	1,49 [1,23; 1,80]	14,50 [8,20; 20,90]	1,35 [1,06; 1,71]
Unbekannt	3/5 (60,0)	8,31 [0,95; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	267/621 (43,0)	33,45 [25,73; 47,54]	90/310 (29,0)	NA [33,18; NA]	1,85 [1,38; 2,49]	1,49 [1,22; 1,81]	14,10 [7,70; 20,40]	1,30 [1,02; 1,66]
1	87/182 (47,8)	15,70 [11,07; NA]	30/88 (34,1)	NA [13,67; NA]	1,66 [0,97; 2,84]	1,34 [0,97; 1,85]	12,00 [-0,40; 24,30]	1,26 [0,82; 1,92]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	175/403 (43,4)	29,41 [20,96; 47,54]	56/201 (27,9)	33,18 [29,47; NA]	2,00 [1,38; 2,88]	1,56 [1,22; 1,99]	15,60 [7,70; 23,50]	1,51 [1,11; 2,05]
> Median	179/400 (44,8)	28,98 [18,40; 55,82]	64/197 (32,5)	NA [16,79; NA]	1,67 [1,17; 2,39]	1,37 [1,09; 1,73]	12,10 [3,90; 20,40]	1,09 [0,82; 1,46]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 14: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC SUE, Infektionen und parasitäre Erkrankungen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwerwiegende UE SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	76/803 (9,5)	NA [53,09; NA]	9/398 (2,3)	NA [NA; NA]	4,54 [2,25; 9,17]	4,19 [2,12; 8,29]	7,20 [4,70; 9,70]	2,29 [1,13; 4,64]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Alter								
< 65	6/106 (5,7)	NA [NA; NA]	1/43 (2,3)	NA [NA; NA]	2,48 [0,29; 21,16]	2,37 [0,31; 18,27]	3,40 [-3,10; 9,90]	0,63 [0,07; 5,87]
65- < 75	24/306 (7,8)	NA [52,01; NA]	1/168 (0,6)	NA [NA; NA]	14,23 [1,80; 112,24]	13,35 [1,62; 109,98]	6,80 [3,60; 9,90]	5,12 [0,67; 39,35]
≥ 75	46/391 (11,8)	53,09 [50,66; NA]	7/187 (3,7)	NA [NA; NA]	3,48 [1,53; 7,88]	3,17 [1,46; 6,88]	8,10 [3,90; 12,30]	2,16 [0,96; 4,87]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	44/522 (8,4)	NA [NA; NA]	7/273 (2,6)	NA [NA; NA]	3,49 [1,55; 7,88]	3,27 [1,49; 7,16]	5,80 [2,80; 8,80]	1,93 [0,85; 4,37]
Schwarz	4/48 (8,3)	NA [41,03; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	8,90 [0,50; 17,20]	NA [NA; NA]
Asiatischer Herkunft	8/92 (8,7)	50,66 [39,69; 50,66]	2/47 (4,3)	NA [NA; NA]	1,87 [0,39; 8,89]	1,80 [0,43; 7,61]	3,90 [-4,80; 12,70]	0,78 [0,14; 4,46]
andere Herkunft	20/141 (14,2)	50,86 [41,92; 52,01]	0/58 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	14,30 [8,30; 20,20]	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	22/283 (7,8)	53,09 [53,09; NA]	2/133 (1,5)	NA [NA; NA]	5,77 [1,31; 25,48]	5,49 [1,23; 24,62]	6,30 [2,60; 10,00]	3,04 [0,70; 13,21]
Europa	40/395 (10,1)	NA [56,44; NA]	4/203 (2,0)	NA [NA; NA]	5,74 [2,02; 16,33]	5,22 [1,90; 14,41]	8,30 [4,70; 11,90]	2,75 [0,96; 7,86]
Rest der Welt	14/125 (11,2)	50,66 [39,69; NA]	3/62 (4,8)	NA [NA; NA]	2,39 [0,66; 8,70]	2,22 [0,67; 7,41]	6,10 [-1,70; 14,00]	1,32 [0,36; 4,82]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	12/156 (7,7)	53,09 [53,09; NA]	0/83 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	7,80 [3,50; 12,00]	NA [NA; NA]
≥ 2	64/642 (10,0)	NA [52,01; NA]	9/314 (2,9)	NA [NA; NA]	3,75 [1,84; 7,64]	3,47 [1,75; 6,87]	7,10 [4,10; 10,00]	1,92 [0,94; 3,93]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	52/621 (8,4)	NA [52,01; NA]	5/310 (1,6)	NA [NA; NA]	5,61 [2,21; 14,23]	5,20 [2,09; 12,95]	6,70 [4,20; 9,30]	2,69 [1,05; 6,84]
1	24/182 (13,2)	56,44 [53,09; NA]	4/88 (4,5)	NA [NA; NA]	3,22 [1,08; 9,61]	2,94 [1,05; 8,23]	8,80 [2,10; 15,50]	1,53 [0,50; 4,65]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	29/403 (7,2)	NA [53,09; NA]	4/201 (2,0)	NA [NA; NA]	3,94 [1,36; 11,40]	3,72 [1,31; 10,55]	5,40 [2,10; 8,60]	2,35 [0,80; 6,96]
> Median	47/400 (11,8)	NA [50,86; NA]	5/197 (2,5)	NA [NA; NA]	5,17 [2,03; 13,21]	4,68 [1,90; 11,56]	9,40 [5,50; 13,30]	2,15 [0,83; 5,53]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	58/574 (10,1)	NA [50,86; NA]	6/282 (2,1)	NA [NA; NA]	5,20 [2,21; 12,23]	4,76 [2,08; 10,91]	8,00 [5,00; 11,00]	2,53 [1,07; 5,95]
> 6 Monate	18/229 (7,9)	NA [53,09; NA]	3/116 (2,6)	NA [NA; NA]	3,23 [0,93; 11,22]	3,04 [0,92; 10,12]	5,30 [0,80; 9,80]	1,81 [0,51; 6,35]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	7/81 (8,6)	NA [NA; NA]	1/39 (2,6)	NA [NA; NA]	3,63 [0,43; 30,71]	3,40 [0,43; 27,07]	6,10 [-1,80; 14,00]	2,18 [0,25; 18,89]
Nein	69/722 (9,6)	NA [53,09; NA]	8/359 (2,2)	NA [NA; NA]	4,65 [2,21; 9,80]	4,29 [2,09; 8,83]	7,30 [4,70; 10,00]	2,30 [1,09; 4,86]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	66/670 (9,9)	NA [53,09; NA]	9/334 (2,7)	NA [NA; NA]	3,94 [1,94; 8,01]	3,65 [1,84; 7,25]	7,10 [4,30; 10,00]	2,07 [1,02; 4,22]
N1	10/133 (7,5)	NA [NA; NA]	0/64 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	7,50 [3,00; 12,00]	NA [NA; NA]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 15: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC SUE, Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwerwiegende UE SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	60/803 (7,5)	NA [59,37; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	5,35 [2,28; 12,52]	4,97 [2,17; 11,40]	6,00 [3,80; 8,10]	2,82 [1,20; 6,61]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Alter								
< 65	6/106 (5,7)	NA [52,96; NA]	0/43 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	5,80 [1,20; 10,30]	NA [NA; NA]
65- < 75	21/306 (6,9)	NA [NA; NA]	0/168 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	6,70 [3,90; 9,60]	NA [NA; NA]
≥ 75	33/391 (8,4)	NA [59,37; NA]	6/187 (3,2)	NA [NA; NA]	2,86 [1,17; 6,99]	2,68 [1,14; 6,28]	5,40 [1,60; 9,10]	1,76 [0,72; 4,27]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	39/522 (7,5)	NA [59,37; NA]	5/273 (1,8)	NA [NA; NA]	4,40 [1,72; 11,28]	4,12 [1,65; 10,31]	5,70 [2,90; 8,50]	2,11 [0,81; 5,51]
Schwarz	3/48 (6,3)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	6,70 [-0,70; 14,00]	NA [NA; NA]
Asiatischer Herkunft	6/92 (6,5)	40,61 [40,61; NA]	1/47 (2,1)	NA [NA; NA]	2,60 [0,34; 19,87]	2,60 [0,37; 18,40]	4,10 [-3,10; 11,30]	2,32 [0,27; 19,90]
andere Herkunft	12/141 (8,5)	NA [NA; NA]	0/58 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	8,70 [3,90; 13,50]	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	22/283 (7,8)	59,37 [59,37; NA]	1/133 (0,8)	NA [NA; NA]	11,00 [1,53; 79,18]	10,33 [1,48; 72,30]	7,30 [3,70; 10,80]	6,29 [0,83; 47,46]
Europa	29/395 (7,3)	NA [NA; NA]	3/203 (1,5)	NA [NA; NA]	5,43 [1,62; 18,22]	5,07 [1,55; 16,64]	5,90 [2,90; 9,00]	2,44 [0,72; 8,22]
Rest der Welt	9/125 (7,2)	NA [40,61; NA]	2/62 (3,2)	NA [NA; NA]	2,23 [0,47; 10,57]	2,17 [0,48; 9,78]	3,90 [-2,60; 10,40]	1,90 [0,40; 8,98]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	13/156 (8,3)	52,96 [38,44; NA]	0/83 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	8,60 [4,20; 13,00]	NA [NA; NA]
≥ 2	46/642 (7,2)	NA [59,37; NA]	6/314 (1,9)	NA [NA; NA]	4,00 [1,69; 9,50]	3,76 [1,63; 8,69]	5,30 [2,80; 7,80]	2,12 [0,89; 5,04]
Unbekannt	1/5 (20,0)	NA [10,28; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	40/621 (6,4)	NA [59,37; NA]	2/310 (0,6)	NA [NA; NA]	10,54 [2,54; 43,70]	9,86 [2,42; 40,15]	5,80 [3,70; 7,90]	5,48 [1,31; 22,95]
1	20/182 (11,0)	NA [44,95; NA]	4/88 (4,5)	NA [NA; NA]	2,52 [0,83; 7,64]	2,32 [0,84; 6,43]	6,30 [-0,10; 12,60]	1,32 [0,43; 4,00]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	33/403 (8,2)	NA [44,95; NA]	2/201 (1,0)	NA [NA; NA]	8,78 [2,11; 36,51]	8,05 [2,01; 32,33]	7,20 [4,20; 10,30]	4,92 [1,16; 20,92]
> Median	27/400 (6,8)	NA [NA; NA]	4/197 (2,0)	NA [NA; NA]	3,43 [1,18; 9,94]	3,23 [1,16; 8,95]	4,70 [1,50; 7,80]	1,64 [0,56; 4,80]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	40/574 (7,0)	NA [52,96; NA]	4/282 (1,4)	NA [NA; NA]	5,26 [1,86; 14,90]	4,92 [1,78; 13,60]	5,50 [3,10; 8,00]	2,61 [0,92; 7,43]
> 6 Monate	20/229 (8,7)	NA [59,37; NA]	2/116 (1,7)	NA [NA; NA]	5,53 [1,27; 24,15]	5,08 [1,21; 21,31]	7,00 [2,70; 11,40]	3,24 [0,75; 14,08]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	5/81 (6,2)	NA [38,44; NA]	0/39 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	6,10 [0,90; 11,30]	NA [NA; NA]
Nein	55/722 (7,6)	NA [59,37; NA]	6/359 (1,7)	NA [NA; NA]	4,91 [2,09; 11,54]	4,57 [1,99; 10,50]	6,00 [3,60; 8,30]	2,70 [1,15; 6,35]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	55/670 (8,2)	NA [59,37; NA]	6/334 (1,8)	NA [NA; NA]	4,91 [2,09; 11,55]	4,57 [1,99; 10,51]	6,40 [3,90; 8,90]	2,64 [1,12; 6,21]
N1	5/133 (3,8)	NA [42,71; NA]	0/64 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	3,70 [0,50; 6,90]	NA [NA; NA]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 16: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC SUE, Erkrankungen der Nieren und Harnwege

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwerwiegende UE SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	67/803 (8,3)	NA [NA; NA]	45/398 (11,3)	35,48 [35,25; NA]	0,71 [0,48; 1,06]	0,74 [0,52; 1,06]	-3,00 [-6,60; 0,70]	0,40 [0,27; 0,59]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Alter								
< 65	7/106 (6,6)	NA [47,57; NA]	2/43 (4,7)	NA [17,48; NA]	2,92 [0,35; 24,24]	2,92 [0,36; 24,01]	4,50 [-2,40; 11,40]	0,81 [0,08; 8,47]
65- < 75	27/306 (8,8)	NA [50,73; NA]	16/168 (9,5)	NA [NA; NA]	0,90 [0,47; 1,74]	0,91 [0,51; 1,63]	-0,80 [-6,30; 4,60]	0,46 [0,24; 0,89]
≥ 75	33/391 (8,4)	NA [NA; NA]	27/187 (14,4)	35,48 [35,25; NA]	0,56 [0,33; 0,97]	0,60 [0,37; 0,97]	-5,70 [-11,50; 0,00]	0,38 [0,22; 0,65]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	41/522 (7,9)	NA [NA; NA]	28/273 (10,3)	35,25 [35,25; NA]	0,75 [0,45; 1,23]	0,77 [0,49; 1,21]	-2,40 [-6,70; 1,90]	0,35 [0,21; 0,59]
Schwarz	3/48 (6,3)	NA [40,74; NA]	1/20 (5,0)	NA [NA; NA]	1,36 [0,13; 14,78]	1,32 [0,15; 11,32]	1,60 [-10,20; 13,40]	0,79 [0,07; 8,70]
Asiatischer Herkunft	8/92 (8,7)	NA [NA; NA]	5/47 (10,6)	NA [NA; NA]	0,81 [0,25; 2,64]	0,83 [0,29; 2,39]	-1,90 [-13,10; 9,20]	0,48 [0,14; 1,68]
andere Herkunft	15/141 (10,6)	NA [NA; NA]	11/58 (19,0)	35,48 [29,37; NA]	0,49 [0,21; 1,15]	0,55 [0,27; 1,11]	-8,80 [-20,20; 2,60]	0,33 [0,15; 0,75]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	14/283 (4,9)	50,73 [50,73; NA]	9/133 (6,8)	35,25 [35,25; NA]	0,71 [0,30; 1,67]	0,72 [0,32; 1,63]	-1,90 [-6,90; 3,10]	0,41 [0,17; 1,01]
Europa	41/395 (10,4)	NA [NA; NA]	30/203 (14,8)	35,48 [35,48; NA]	0,66 [0,40; 1,10]	0,70 [0,45; 1,09]	-4,40 [-10,10; 1,30]	0,35 [0,21; 0,58]
Rest der Welt	12/125 (9,6)	NA [NA; NA]	6/62 (9,7)	NA [NA; NA]	1,00 [0,35; 2,83]	1,00 [0,39; 2,57]	0,00 [-9,10; 9,20]	0,63 [0,22; 1,78]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	10/156 (6,4)	NA [NA; NA]	6/83 (7,2)	NA [NA; NA]	0,94 [0,33; 2,71]	0,95 [0,36; 2,48]	-0,40 [-7,10; 6,40]	0,56 [0,20; 1,61]
≥ 2	56/642 (8,7)	NA [NA; NA]	39/314 (12,4)	35,48 [35,25; NA]	0,67 [0,44; 1,04]	0,70 [0,48; 1,03]	-3,70 [-7,90; 0,60]	0,37 [0,24; 0,57]
Unbekannt	1/5 (20,0)	37,75 [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	51/621 (8,2)	NA [NA; NA]	38/310 (12,3)	35,48 [35,25; NA]	0,64 [0,41; 1,00]	0,67 [0,45; 1,00]	-4,00 [-8,30; 0,20]	0,34 [0,21; 0,53]
1	16/182 (8,8)	NA [NA; NA]	7/88 (8,0)	NA [NA; NA]	1,14 [0,45; 2,91]	1,13 [0,47; 2,68]	1,00 [-6,00; 8,10]	0,81 [0,32; 2,03]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	22/403 (5,5)	NA [51,81; NA]	21/201 (10,4)	NA [NA; NA]	0,51 [0,27; 0,96]	0,54 [0,30; 0,96]	-4,80 [-9,60; 0,00]	0,36 [0,19; 0,69]
> Median	45/400 (11,3)	NA [NA; NA]	24/197 (12,2)	35,25 [35,25; NA]	0,91 [0,53; 1,56]	0,93 [0,58; 1,47]	-0,90 [-6,40; 4,60]	0,41 [0,24; 0,70]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	49/574 (8,5)	NA [NA; NA]	34/282 (12,1)	35,48 [35,25; NA]	0,68 [0,43; 1,08]	0,71 [0,47; 1,07]	-3,50 [-7,90; 0,90]	0,36 [0,23; 0,58]
> 6 Monate	18/229 (7,9)	NA [51,81; NA]	11/116 (9,5)	NA [NA; NA]	0,82 [0,37; 1,79]	0,83 [0,41; 1,70]	-1,60 [-8,00; 4,80]	0,50 [0,23; 1,11]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	4/81 (4,9)	NA [NA; NA]	2/39 (5,1)	NA [NA; NA]	0,95 [0,17; 5,35]	0,95 [0,17; 5,22]	-0,30 [-8,70; 8,20]	0,51 [0,08; 3,11]
Nein	63/722 (8,7)	NA [NA; NA]	43/359 (12,0)	35,48 [35,25; NA]	0,70 [0,47; 1,06]	0,73 [0,51; 1,05]	-3,30 [-7,20; 0,70]	0,39 [0,26; 0,59]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	60/670 (9,0)	NA [NA; NA]	39/334 (11,7)	35,48 [35,25; NA]	0,74 [0,48; 1,14]	0,77 [0,52; 1,12]	-2,70 [-6,80; 1,30]	0,42 [0,28; 0,64]
N1	7/133 (5,3)	NA [NA; NA]	6/64 (9,4)	NA [17,48; NA]	0,54 [0,17; 1,67]	0,56 [0,19; 1,63]	-4,10 [-12,20; 4,00]	0,23 [0,07; 0,84]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 17: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Schwere UE (CTCAE ≥ 3), Erkrankungen der Nieren und Harnwege

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	67/803 (8,3)	NA [58,91; NA]	46/398 (11,6)	NA [35,48; NA]	0,70 [0,47; 1,03]	0,72 [0,50; 1,03]	-3,20 [-6,90; 0,40]	0,38 [0,25; 0,57]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Alter								
< 65	8/106 (7,5)	NA [47,57; NA]	3/43 (7,0)	NA [17,48; NA]	1,70 [0,34; 8,55]	1,64 [0,35; 7,62]	3,00 [-5,20; 11,20]	0,25 [0,03; 2,15]
65- < 75	28/306 (9,2)	NA [53,16; NA]	16/168 (9,5)	NA [NA; NA]	0,92 [0,48; 1,77]	0,93 [0,52; 1,66]	-0,70 [-6,20; 4,90]	0,45 [0,23; 0,88]
≥ 75	31/391 (7,9)	NA [NA; NA]	27/187 (14,4)	NA [35,48; NA]	0,51 [0,29; 0,88]	0,54 [0,33; 0,89]	-6,60 [-12,30; -0,90]	0,34 [0,20; 0,60]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Abstammung								
Weiß	39/522 (7,5)	NA [58,91; NA]	30/273 (11,0)	NA [NA; NA]	0,65 [0,40; 1,07]	0,68 [0,43; 1,06]	-3,60 [-7,90; 0,80]	0,32 [0,19; 0,55]
Schwarz	5/48 (10,4)	40,74 [40,74; NA]	1/20 (5,0)	NA [NA; NA]	2,43 [0,25; 23,20]	2,20 [0,28; 17,10]	6,00 [-7,00; 19,10]	1,51 [0,17; 13,54]
Asiatischer Herkunft	9/92 (9,8)	NA [39,33; NA]	4/47 (8,5)	NA [NA; NA]	1,15 [0,33; 3,94]	1,14 [0,36; 3,58]	1,20 [-9,40; 11,80]	0,60 [0,16; 2,25]
andere Herkunft	14/141 (9,9)	45,83 [45,83; 53,16]	11/58 (19,0)	35,48 [29,37; NA]	0,45 [0,19; 1,07]	0,50 [0,24; 1,04]	-9,60 [-21,00; 1,70]	0,29 [0,12; 0,68]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Region								
Nordamerika	22/283 (7,8)	58,91 [49,48; NA]	12/133 (9,0)	NA [NA; NA]	0,85 [0,41; 1,77]	0,86 [0,44; 1,70]	-1,30 [-7,10; 4,60]	0,51 [0,24; 1,09]
Europa	34/395 (8,6)	NA [53,16; NA]	29/203 (14,3)	35,48 [35,48; NA]	0,55 [0,32; 0,94]	0,59 [0,37; 0,95]	-5,80 [-11,30; -0,30]	0,28 [0,17; 0,49]
Rest der Welt	11/125 (8,8)	NA [39,33; NA]	5/62 (8,1)	NA [NA; NA]	1,12 [0,37; 3,44]	1,11 [0,40; 3,09]	0,90 [-7,60; 9,40]	0,61 [0,19; 1,92]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	11/156 (7,1)	NA [NA; NA]	7/83 (8,4)	NA [30,39; NA]	0,86 [0,32; 2,27]	0,87 [0,35; 2,13]	-1,10 [-8,50; 6,20]	0,58 [0,21; 1,56]
≥ 2	55/642 (8,6)	NA [58,91; NA]	39/314 (12,4)	NA [35,48; NA]	0,66 [0,43; 1,02]	0,69 [0,47; 1,01]	-3,90 [-8,10; 0,30]	0,36 [0,23; 0,56]
Unbekannt	1/5 (20,0)	37,75 [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	48/621 (7,7)	NA [53,16; NA]	39/310 (12,6)	NA [35,48; NA]	0,58 [0,37; 0,90]	0,61 [0,41; 0,91]	-4,90 [-9,10; -0,70]	0,29 [0,18; 0,46]
1	19/182 (10,4)	NA [NA; NA]	7/88 (8,0)	NA [NA; NA]	1,35 [0,54; 3,39]	1,32 [0,57; 3,09]	2,50 [-4,70; 9,80]	0,99 [0,41; 2,42]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	21/403 (5,2)	NA [51,81; NA]	22/201 (10,9)	NA [NA; NA]	0,47 [0,25; 0,88]	0,50 [0,28; 0,89]	-5,40 [-10,30; -0,60]	0,31 [0,16; 0,60]
> Median	46/400 (11,5)	NA [53,16; NA]	24/197 (12,2)	35,48 [30,39; NA]	0,95 [0,56; 1,61]	0,96 [0,60; 1,52]	-0,50 [-6,10; 5,00]	0,44 [0,26; 0,75]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	49/574 (8,5)	NA [53,16; NA]	33/282 (11,7)	NA [35,48; NA]	0,70 [0,44; 1,12]	0,73 [0,48; 1,11]	-3,20 [-7,60; 1,20]	0,38 [0,24; 0,61]
>6 Monate	18/229 (7,9)	NA [51,81; NA]	13/116 (11,2)	NA [NA; NA]	0,68 [0,32; 1,43]	0,70 [0,36; 1,39]	-3,30 [-10,10; 3,40]	0,38 [0,17; 0,83]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	5/81 (6,2)	NA [NA; NA]	3/39 (7,7)	NA [30,39; NA]	0,76 [0,17; 3,31]	0,77 [0,18; 3,27]	-1,80 [-11,80; 8,20]	0,44 [0,09; 2,07]
Nein	62/722 (8,6)	NA [53,16; NA]	43/359 (12,0)	NA [35,48; NA]	0,69 [0,46; 1,04]	0,72 [0,50; 1,04]	-3,40 [-7,30; 0,50]	0,38 [0,25; 0,57]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	59/670 (8,8)	NA [58,91; NA]	39/334 (11,7)	NA [35,48; NA]	0,73 [0,48; 1,12]	0,75 [0,51; 1,10]	-2,90 [-6,90; 1,20]	0,42 [0,27; 0,65]
N1	8/133 (6,0)	NA [NA; NA]	7/64 (10,9)	NA [17,48; NA]	0,52 [0,18; 1,48]	0,54 [0,20; 1,46]	-5,00 [-13,70; 3,70]	0,17 [0,05; 0,58]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 18: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC Schwere UE (CTCAE ≥ 3), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	52/803 (6,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	28,79 [3,83; 216,26]	25,77 [3,57; 186,02]	6,20 [4,40; 8,00]	23,84 [3,29; 172,53]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Alter								
< 65	7/106 (6,6)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	7,10 [2,10; 12,10]	NA [NA; NA]
65- < 75	12/306 (3,9)	NA [NA; NA]	0/168 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	3,90 [1,70; 6,10]	NA [NA; NA]
≥ 75	33/391 (8,4)	NA [NA; NA]	1/187 (0,5)	NA [NA; NA]	18,84 [2,40; 147,93]	15,27 [2,20; 105,98]	7,90 [4,90; 10,80]	15,06 [2,06; 110,42]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Abstammung								
Weiß	29/522 (5,6)	NA [NA; NA]	1/273 (0,4)	NA [NA; NA]	16,06 [2,15; 119,73]	14,59 [2,09; 101,68]	5,20 [3,10; 7,30]	14,05 [1,91; 103,41]
Schwarz	1/48 (2,1)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; 0,00]	NA [NA; NA]
Asiatischer Herkunft	11/92 (12,0)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	12,90 [5,90; 19,80]	NA [NA; NA]
andere Herkunft	11/141 (7,8)	NA [NA; NA]	0/58 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	7,40 [3,00; 11,90]	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Region								
Nordamerika	19/283 (6,7)	NA [NA; NA]	0/133 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	6,70 [3,70; 9,60]	NA [NA; NA]
Europa	18/395 (4,6)	NA [NA; NA]	0/203 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	4,60 [2,50; 6,70]	NA [NA; NA]
Rest der Welt	15/125 (12,0)	NA [NA; NA]	1/62 (1,6)	NA [24,15; NA]	7,34 [0,90; 59,63]	6,28 [0,95; 41,43]	9,80 [3,30; 16,40]	6,99 [0,92; 53,10]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	14/156 (9,0)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	8,80 [4,30; 13,30]	NA [NA; NA]
≥ 2	38/642 (5,9)	NA [NA; NA]	1/314 (0,3)	NA [NA; NA]	20,57 [2,70; 156,59]	18,27 [2,56; 130,37]	5,60 [3,70; 7,50]	17,27 [2,37; 126,00]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	39/621 (6,3)	NA [NA; NA]	1/310 (0,3)	NA [NA; NA]	21,08 [2,81; 158,00]	18,96 [2,67; 134,82]	5,90 [3,90; 7,90]	17,58 [2,41; 128,19]
1	13/182 (7,1)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	6,80 [3,10; 10,50]	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	31/403 (7,7)	NA [NA; NA]	0/201 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	7,40 [4,80; 10,00]	NA [NA; NA]
> Median	21/400 (5,3)	NA [NA; NA]	1/197 (0,5)	NA [NA; NA]	11,47 [1,50; 87,74]	10,99 [1,46; 82,90]	4,90 [2,50; 7,40]	9,52 [1,28; 71,02]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	43/574 (7,5)	NA [NA; NA]	1/282 (0,4)	NA [NA; NA]	23,69 [3,15; 178,44]	21,22 [2,93; 153,92]	7,10 [4,90; 9,40]	19,73 [2,71; 143,42]
>6 Monate	9/229 (3,9)	NA [NA; NA]	0/116 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	3,90 [1,40; 6,50]	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	6/81 (7,4)	NA [NA; NA]	1/39 (2,6)	NA [24,15; NA]	3,13 [0,35; 27,76]	2,90 [0,36; 23,29]	4,80 [-2,60; 12,30]	2,30 [0,27; 19,46]
Nein	46/722 (6,4)	NA [NA; NA]	0/359 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	6,40 [4,60; 8,10]	NA [NA; NA]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	41/670 (6,1)	NA [NA; NA]	1/334 (0,3)	NA [NA; NA]	22,80 [3,01; 172,57]	20,43 [2,83; 147,64]	5,80 [3,90; 7,70]	18,78 [2,58; 136,67]
N1	11/133 (8,3)	NA [NA; NA]	0/64 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	8,20 [3,60; 12,90]	NA [NA; NA]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 19: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten SOC UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
≥ 2								
Unbekannt								

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
1								
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> Median								
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Nein								
UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
N1								
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

3. Detailtabellen der PT

3.1. Jegliche UE

Tabelle (Anhang) 20: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, SOC Endokrine Erkrankungen, PT Hypothyreose

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE PT Hypothyreose, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	59/803 (7,3)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	6,36 [2,52; 16,03]	5,87 [2,38; 14,46]	6,10 [4,00; 8,20]	4,43 [1,77; 11,09]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	10/106 (9,4)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	7,90 [2,60; 13,10]	NA [NA; NA]
65- < 75	14/306 (4,6)	NA [NA; NA]	1/168 (0,6)	NA [NA; NA]	7,42 [0,98; 56,12]	7,03 [0,97; 51,01]	3,80 [1,20; 6,40]	3,65 [0,47; 28,31]
≥ 75	35/391 (9,0)	NA [NA; NA]	4/187 (2,1)	NA [NA; NA]	4,71 [1,62; 13,68]	4,29 [1,53; 12,01]	6,90 [3,40; 10,40]	3,84 [1,36; 10,85]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	46/522 (8,8)	NA [NA; NA]	4/273 (1,5)	NA [NA; NA]	6,50 [2,31; 18,29]	5,89 [2,16; 16,05]	7,30 [4,50; 10,10]	4,38 [1,57; 12,26]
Schwarz	3/48 (6,3)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	6,60 [-0,70; 14,00]	NA [NA; NA]
Asiatischer Herkunft	4/92 (4,3)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	3,80 [-0,20; 7,80]	NA [NA; NA]
andere Herkunft	6/141 (4,3)	NA [NA; NA]	1/58 (1,7)	NA [NA; NA]	3,00 [0,37; 24,04]	2,92 [0,38; 22,33]	3,30 [-1,70; 8,30]	2,46 [0,28; 21,36]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	30/283 (10,6)	NA [NA; NA]	3/133 (2,3)	NA [NA; NA]	5,22 [1,56; 17,48]	4,74 [1,48; 15,21]	8,50 [4,00; 12,90]	3,69 [1,12; 12,17]
Europa	24/395 (6,1)	NA [NA; NA]	2/203 (1,0)	NA [NA; NA]	6,75 [1,56; 29,18]	6,31 [1,49; 26,75]	5,20 [2,40; 7,90]	4,64 [1,09; 19,74]
Rest der Welt	5/125 (4,0)	NA [NA; NA]	0/62 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	3,80 [0,40; 7,20]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	10/156 (6,4)	NA [NA; NA]	2/83 (2,4)	NA [NA; NA]	2,77 [0,58; 13,15]	2,58 [0,60; 11,12]	3,90 [-1,10; 8,90]	2,23 [0,48; 10,41]
≥ 2	49/642 (7,6)	NA [NA; NA]	3/314 (1,0)	NA [NA; NA]	8,73 [2,69; 28,36]	8,04 [2,52; 25,60]	6,70 [4,40; 9,00]	6,14 [1,90; 19,79]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	41/621 (6,6)	NA [NA; NA]	4/310 (1,3)	NA [NA; NA]	5,43 [1,91; 15,43]	4,99 [1,82; 13,69]	5,20 [2,90; 7,50]	3,76 [1,34; 10,56]
1	18/182 (9,9)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1)	NA [NA; NA]	10,17 [1,41; 73,19]	9,34 [1,29; 67,63]	9,30 [4,30; 14,30]	6,34 [0,84; 47,92]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	27/403 (6,7)	NA [NA; NA]	2/201 (1,0)	NA [NA; NA]	7,43 [1,71; 32,33]	6,54 [1,62; 26,51]	5,70 [2,90; 8,50]	5,43 [1,28; 22,96]
> Median	32/400 (8,0)	NA [NA; NA]	3/197 (1,5)	NA [NA; NA]	5,83 [1,75; 19,45]	5,35 [1,65; 17,33]	6,60 [3,40; 9,80]	3,40 [1,03; 11,22]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	43/574 (7,5)	NA [NA; NA]	5/282 (1,8)	NA [NA; NA]	4,59 [1,79; 11,76]	4,26 [1,71; 10,60]	5,80 [3,10; 8,40]	3,19 [1,25; 8,09]
>6 Monate	16/229 (7,0)	NA [NA; NA]	0/116 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	7,00 [3,70; 10,30]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	9/81 (11,1)	NA [NA; NA]	1/39 (2,6)	NA [NA; NA]	5,03 [0,61; 41,40]	4,50 [0,59; 34,10]	8,90 [0,40; 17,40]	3,30 [0,41; 26,50]
Nein	50/722 (6,9)	NA [NA; NA]	4/359 (1,1)	NA [NA; NA]	6,67 [2,38; 18,67]	6,21 [2,27; 17,00]	5,80 [3,70; 8,00]	4,71 [1,70; 13,11]
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	57/670 (8,5)	NA [NA; NA]	5/334 (1,5)	NA [NA; NA]	6,14 [2,43; 15,50]	5,67 [2,30; 13,98]	7,00 [4,50; 9,50]	4,24 [1,69; 10,62]
N1	2/133 (1,5)	NA [NA; NA]	0/64 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,50 [-0,60; 3,60]	NA [NA; NA]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 21: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Obstipation, Schmerzen Oberbauch, Stuhldrang

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE PT Obstipation, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	108/803 (13,4)	NA [NA; NA]	53/398 (13,3)	NA [NA; NA]	1,02 [0,71; 1,45]	1,013 [0,747; 1,374]	0,2 [-3,9; 4,3]	0,692 [0,492; 0,972]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	13/106 (12,3)	NA [45,240; NA]	6/43 (14,0)	NA [NA; NA]	1,02 [0,34; 3,10]	1,022 [0,388; 2,687]	0,3 [-11,5; 12,0]	0,517 [0,167; 1,606]
65- < 75	36/306 (11,8)	NA [NA; NA]	23/168 (13,7)	NA [NA; NA]	0,91 [0,51; 1,60]	0,918 [0,554; 1,520]	-1,1 [-7,4; 5,3]	0,673 [0,390; 1,159]
≥ 75	59/391 (15,1)	NA [45,076; NA]	24/187 (12,8)	NA [NA; NA]	1,21 [0,72; 2,02]	1,179 [0,755; 1,841]	2,3 [-3,7; 8,3]	0,868 [0,532; 1,415]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	64/522 (12,3)	NA [NA; NA]	39/273 (14,3)	NA [NA; NA]	0,83 [0,54; 1,27]	0,849 [0,588; 1,227]	-2,2 [-7,2; 2,9]	0,515 [0,336; 0,789]
Schwarz	8/48 (16,7)	NA [28,419; NA]	3/20 (15,0)	NA [NA; NA]	1,20 [0,29; 5,01]	1,168 [0,343; 3,975]	2,5 [-16,9; 22,0]	0,557 [0,132; 2,341]
Asiatischer Herkunft	20/92 (21,7)	39,885[32,230; NA]	4/47 (8,5)	NA [NA; NA]	2,91 [0,88; 9,68]	2,295 [0,878; 6,002]	12,2 [0,5; 23,8]	1,924 [0,644; 5,749]
andere Herkunft	16/141 (11,3)	NA [NA; NA]	7/58 (12,1)	NA [NA; NA]	0,87 [0,33; 2,28]	0,886 [0,376; 2,089]	-1,4 [-11,3; 8,6]	0,710 [0,288; 1,749]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	39/283 (13,8)	NA [48,591; NA]	28/133 (21,1)	NA [21,914; NA]	0,61 [0,35; 1,03]	0,658 [0,422; 1,024]	-7,2 [-15,3; 0,9]	0,400 [0,238; 0,673]
Europa	44/395 (11,1)	NA [NA; NA]	21/203 (10,3)	NA [NA; NA]	1,06 [0,61; 1,83]	1,051 [0,641; 1,720]	0,5 [-4,7; 5,8]	0,738 [0,432; 1,262]
Rest der Welt	25/125 (20,0)	NA [39,885; NA]	4/62 (6,5)	NA [NA; NA]	4,04 [1,25; 13,08]	3,073 [1,151; 8,205]	13,8 [4,7; 22,9]	2,410 [0,823; 7,058]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	21/156 (13,5)	NA [38,735; NA]	11/83 (13,3)	NA [NA; NA]	1,03 [0,47; 2,27]	1,024 [0,524; 2,001]	0,3 [-8,7; 9,3]	0,697 [0,326; 1,488]
≥ 2	87/642 (13,6)	NA [NA; NA]	42/314 (13,4)	NA [NA; NA]	1,02 [0,68; 1,51]	1,014 [0,721; 1,427]	0,2 [-4,4; 4,8]	0,699 [0,478; 1,022]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	80/621 (12,9)	NA [NA; NA]	39/310 (12,6)	NA [NA; NA]	1,04 [0,69; 1,56]	1,033 [0,725; 1,473]	0,4 [-4,1; 5,0]	0,690 [0,464; 1,027]
1	28/182 (15,4)	NA [38,735; NA]	14/88 (15,9)	NA [NA; NA]	0,94 [0,46; 1,93]	0,953 [0,538; 1,688]	-0,8 [-9,9; 8,4]	0,606 [0,308; 1,189]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	52/403 (12,9)	NA [45,240; NA]	27/201 (13,4)	NA [NA; NA]	0,99 [0,60; 1,62]	0,989 [0,637; 1,535]	-0,2 [-6,0; 5,7]	0,719 [0,445; 1,162]
> Median	56/400 (14,0)	NA [NA; NA]	26/197 (13,2)	NA [NA; NA]	1,07 [0,65; 1,77]	1,062 [0,684; 1,647]	0,8 [-5,0; 6,6]	0,658 [0,404; 1,073]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	69/574 (12,0)	NA [NA; NA]	36/282 (12,8)	NA [NA; NA]	0,94 [0,61; 1,44]	0,943 [0,647; 1,375]	-0,7 [-5,5; 4,0]	0,593 [0,389; 0,902]
>6 Monate	39/229 (17,0)	NA [45,240; NA]	17/116 (14,7)	NA [NA; NA]	1,20 [0,64; 2,23]	1,162 [0,690; 1,959]	2,4 [-5,7; 10,4]	0,913 [0,510; 1,634]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	8/81 (9,9)	NA [38,735; NA]	9/39 (23,1)	NA [NA; NA]	0,37 [0,13; 1,05]	0,440 [0,188; 1,030]	-12,9 [-27,6; 1,7]	0,273 [0,098; 0,755]
Nein	100/722 (13,9)	NA [NA; NA]	44/359 (12,3)	NA [NA; NA]	1,15 [0,79; 1,69]	1,131 [0,813; 1,575]	1,6 [-2,6; 5,8]	0,778 [0,540; 1,122]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	87/670 (13,0)	NA [NA; NA]	45/334 (13,5)	NA [NA; NA]	0,96 [0,65; 1,41]	0,966 [0,691; 1,350]	-0,5 [-4,9; 4,0]	0,717 [0,496; 1,036]
N1	21/133 (15,8)	48,591[45,240;48,591]	8/64 (12,5)	NA [NA; NA]	1,33 [0,55; 3,19]	1,274 [0,603; 2,692]	3,4 [-6,8; 13,7]	0,559 [0,231; 1,352]
Jegliche UE PT Schmerzen Oberbauch, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	47/803 (5,9)	NA [NA; NA]	33/398 (8,3)	NA [NA; NA]	0,69 [0,43; 1,10]	0,708 [0,462; 1,087]	-2,4 [-5,6; 0,7]	0,612 [0,390; 0,961]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	8/106 (7,5)	NA [NA; NA]	2/43 (4,7)	NA [NA; NA]	1,65 [0,35; 7,85]	1,634 [0,354; 7,551]	3,0 [-5,5; 11,5]	1,006 [0,196; 5,151]
65- < 75	22/306 (7,2)	NA [NA; NA]	16/168 (9,5)	NA [NA; NA]	0,77 [0,39; 1,52]	0,790 [0,425; 1,471]	-2,0 [-7,3; 3,3]	0,680 [0,354; 1,304]
≥ 75	17/391 (4,3)	NA [NA; NA]	15/187 (8,0)	NA [NA; NA]	0,56 [0,27; 1,15]	0,581 [0,297; 1,137]	-3,3 [-7,6; 1,1]	0,527 [0,262; 1,063]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	27/522 (5,2)	NA [NA; NA]	22/273 (8,1)	NA [NA; NA]	0,62 [0,34; 1,11]	0,639 [0,373; 1,096]	-2,9 [-6,7; 0,8]	0,526 [0,296; 0,935]
Schwarz	3/48 (6,3)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	4,0 [-1,8; 9,8]	NE
Asiatischer Herkunft	4/92 (4,3)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1)	NA [NA; NA]	[;]	[;]	4,8 [0,3; 9,2]	1,73E7 [0,000; ;]
andere Herkunft	13/141 (9,2)	NA [NA; NA]	10/58 (17,2)	NA [NA; NA]	0,44 [0,18; 1,10]	0,491 [0,221; 1,091]	-8,8 [-19,5; 2,0]	0,470 [0,202; 1,092]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	12/283 (4,2)	NA [NA; NA]	8/133 (6,0)	NA [NA; NA]	0,70 [0,27; 1,77]	0,711 [0,294; 1,723]	-1,7 [-6,3; 2,9]	0,550 [0,215; 1,405]
Europa	28/395 (7,1)	NA [NA; NA]	23/203 (11,3)	NA [NA; NA]	0,59 [0,33; 1,05]	0,617 [0,365; 1,043]	-4,4 [-9,4; 0,7]	0,545 [0,311; 0,953]
Rest der Welt	7/125 (5,6)	NA [NA; NA]	2/62 (3,2)	NA [NA; NA]	3,43 [0,42; 28,21]	3,322 [0,417; 26,492]	3,9 [-1,3; 9,1]	2,938 [0,357; 24,181]
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	9/156 (5,8)	NA [NA; NA]	7/83 (8,4)	NA [NA; NA]	0,65 [0,23; 1,82]	0,667 [0,255; 1,742]	-2,8 [-9,8; 4,2]	0,541 [0,194; 1,508]
≥ 2	38/642 (5,9)	NA [NA; NA]	26/314 (8,3)	NA [NA; NA]	0,70 [0,42; 1,18]	0,719 [0,445; 1,161]	-2,3 [-5,9; 1,2]	0,646 [0,390; 1,070]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	38/621 (6,1)	NA [NA; NA]	31/310 (10,0)	NA [NA; NA]	0,58 [0,35; 0,95]	0,606 [0,386; 0,952]	-4,0 [-7,8; -0,1]	0,513 [0,317; 0,830]
1	9/182 (4,9)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3)	NA [NA; NA]	2,97 [0,53; 16,50]	2,721 [0,568; 13,038]	3,4 [-0,9; 7,7]	2,430 [0,505; 11,692]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	21/403 (5,2)	NA [NA; NA]	20/201 (10,0)	NA [NA; NA]	0,48 [0,25; 0,92]	0,510 [0,278; 0,934]	-4,8 [-9,5; -0,2]	0,465 [0,250; 0,865]
> Median	26/400 (6,5)	NA [NA; NA]	13/197 (6,6)	NA [NA; NA]	1,00 [0,50; 2,00]	1,002 [0,527; 1,903]	0,0 [-4,2; 4,3]	0,867 [0,441; 1,706]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	35/574 (6,1)	NA [NA; NA]	22/282 (7,8)	NA [NA; NA]	0,77 [0,44; 1,34]	0,786 [0,471; 1,313]	-1,7 [-5,4; 2,0]	0,675 [0,393; 1,161]
>6 Monate	12/229 (5,2)	NA [NA; NA]	11/116 (9,5)	NA [NA; NA]	0,52 [0,22; 1,23]	0,552 [0,252; 1,207]	-4,3 [-10,3; 1,8]	0,487 [0,214; 1,108]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	8/81 (9,9)	NA [NA; NA]	6/39 (15,4)	NA [25,265; NA]	0,63 [0,20; 1,96]	0,667 [0,249; 1,785]	-5,1 [-18,1; 8,0]	0,599 [0,207; 1,734]
Nein	39/722 (5,4)	NA [NA; NA]	27/359 (7,5)	NA [NA; NA]	0,70 [0,42; 1,17]	0,718 [0,446; 1,154]	-2,1 [-5,3; 1,1]	0,615 [0,374; 1,013]
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	40/670 (6,0)	NA [NA; NA]	29/334 (8,7)	NA [NA; NA]	0,67 [0,40; 1,10]	0,688 [0,435; 1,087]	-2,7 [-6,2; 0,8]	0,617 [0,381; 0,999]
N1	7/133 (5,3)	NA [NA; NA]	4/64 (6,3)	NA [NA; NA]	0,85 [0,24; 3,00]	0,859 [0,257; 2,868]	-0,9 [-8,0; 6,2]	0,577 [0,159; 2,097]
Jegliche UE PT Stuhldrang, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	Es treten in keinem der beiden Arme mindestens 10 Ereignisse auf							
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
≥ 2								
Unbekannt								
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
1								
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> Median								
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Nein								
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
N1								
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 22: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Ermüdung; Fieber

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE PT Ermüdung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	261/803 (32,5)	51,19 [44,19; NA]	85/398 (21,4)	NA [NA; NA]	1,76 [1,33; 2,33]	1,52 [1,23; 1,88]	11,00 [5,90; 16,20]	1,40 [1,09; 1,79]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	38/106 (35,8)	NA [28,22; NA]	11/43 (25,6)	NA [12,91; NA]	1,47 [0,65; 3,29]	1,31 [0,73; 2,33]	8,00 [-8,10; 24,10]	1,15 [0,58; 2,29]
65- < 75	88/306 (28,8)	NA [NA; NA]	35/168 (20,8)	NA [NA; NA]	1,56 [0,99; 2,45]	1,40 [0,99; 1,98]	8,10 [0,20; 16,10]	1,21 [0,81; 1,80]
≥ 75	135/391 (34,5)	44,19 [36,66; 51,19]	39/187 (20,9)	NA [NA; NA]	1,96 [1,31; 2,95]	1,64 [1,20; 2,23]	13,50 [5,90; 21,10]	1,60 [1,11; 2,29]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	213/522 (40,8)	51,19 [33,94; NA]	71/273 (26,0)	NA [33,18; NA]	1,96 [1,42; 2,71]	1,57 [1,25; 1,97]	14,80 [8,10; 21,50]	1,47 [1,12; 1,93]
Schwarz	12/48 (25,0)	NA [27,66; NA]	5/20 (25,0)	NA [1,51; NA]	1,12 [0,35; 3,65]	1,09 [0,45; 2,69]	2,40 [-21,30; 26,00]	0,88 [0,30; 2,53]
Asiatischer Herkunft	19/92 (20,7)	45,73 [45,73; NA]	0/47 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	20,70 [12,20; 29,20]	NA [NA; NA]
andere Herkunft	17/141 (12,1)	NA [44,19; NA]	9/58 (15,5)	NA [NA; NA]	0,76 [0,31; 1,84]	0,79 [0,37; 1,67]	-3,30 [-14,10; 7,60]	0,59 [0,26; 1,39]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	125/283 (44,2)	51,19 [14,75; NA]	40/133 (30,1)	NA [33,18; NA]	1,81 [1,16; 2,83]	1,45 [1,08; 1,94]	13,60 [3,90; 23,30]	1,41 [0,98; 2,03]
Europa	95/395 (24,1)	NA [NA; NA]	44/203 (21,7)	NA [NA; NA]	1,16 [0,77; 1,73]	1,12 [0,82; 1,53]	2,60 [-4,50; 9,70]	0,92 [0,64; 1,33]
Rest der Welt	41/125 (32,8)	45,73 [33,94; NA]	1/62 (1,6)	NA [NA; NA]	31,42 [3,94; 250,73]	20,36 [2,75; 150,59]	31,00 [22,20; 39,80]	21,03 [2,89; 153,30]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	44/156 (28,2)	NA [NA; NA]	20/83 (24,1)	NA [33,18; NA]	1,22 [0,65; 2,30]	1,15 [0,74; 1,78]	3,50 [-7,70; 14,80]	1,10 [0,64; 1,89]
≥ 2	217/642 (33,8)	51,19 [44,19; NA]	64/314 (20,4)	NA [NA; NA]	1,97 [1,43; 2,70]	1,66 [1,29; 2,12]	13,40 [7,60; 19,20]	1,56 [1,18; 2,07]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	1/1 (100,0)	0,39 [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	200/621 (32,2)	NA [44,19; NA]	65/310 (21,0)	NA [NA; NA]	1,77 [1,28; 2,43]	1,52 [1,19; 1,95]	11,00 [5,10; 16,90]	1,38 [1,04; 1,83]
1	61/182 (33,5)	51,19 [51,19; NA]	20/88 (22,7)	NA [NA; NA]	1,70 [0,95; 3,06]	1,46 [0,96; 2,22]	10,80 [-0,50; 22,10]	1,38 [0,82; 2,32]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	119/403 (29,5)	45,73 [40,08; NA]	40/201 (19,9)	NA [NA; NA]	1,62 [1,08; 2,44]	1,45 [1,05; 1,99]	8,90 [1,80; 16,10]	1,33 [0,92; 1,91]
> Median	142/400 (35,5)	51,19 [44,19; NA]	45/197 (22,8)	NA [33,18; NA]	1,89 [1,27; 2,79]	1,57 [1,18; 2,09]	13,00 [5,50; 20,60]	1,45 [1,03; 2,04]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	199/574 (34,7)	45,73 [38,90; NA]	55/282 (19,5)	NA [NA; NA]	2,19 [1,55; 3,08]	1,77 [1,36; 2,30]	15,00 [9,00; 21,10]	1,66 [1,23; 2,24]
> 6 Monate	62/229 (27,1)	NA [44,19; NA]	30/116 (25,9)	NA [33,18; NA]	1,06 [0,64; 1,76]	1,05 [0,72; 1,52]	1,20 [-8,70; 11,10]	0,94 [0,60; 1,46]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	32/81 (39,5)	NA [24,64; NA]	8/39 (20,5)	33,18 [33,18; NA]	2,51 [1,01; 6,25]	1,88 [0,97; 3,64]	18,30 [1,90; 34,60]	1,95 [0,89; 4,25]
Nein	229/722 (31,7)	51,19 [44,19; NA]	77/359 (21,4)	NA [NA; NA]	1,69 [1,26; 2,28]	1,48 [1,18; 1,85]	10,20 [4,80; 15,70]	1,35 [1,04; 1,75]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	213/670 (31,8)	NA [45,73; NA]	69/334 (20,7)	NA [NA; NA]	1,78 [1,31; 2,43]	1,54 [1,21; 1,95]	11,10 [5,50; 16,70]	1,46 [1,11; 1,92]
N1	48/133 (36,1)	38,90 [31,31; NA]	16/64 (25,0)	24,61 [24,61; NA]	1,67 [0,85; 3,27]	1,42 [0,88; 2,29]	10,60 [-2,70; 23,90]	1,17 [0,66; 2,09]
Jegliche UE PT Fieber, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	47/803 (5,9)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	6,13 [2,20; 17,09]	5,87 [2,12; 16,25]	4,90 [3,00; 6,80]	3,98 [1,42; 11,14]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	5/106 (4,7)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	3,80 [0,10; 7,50]	NA [NA; NA]
65- < 75	19/306 (6,2)	NA [NA; NA]	1/168 (0,6)	NA [NA; NA]	11,50 [1,47; 89,68]	10,97 [1,35; 88,95]	5,50 [2,60; 8,40]	5,55 [0,73; 42,33]
≥ 75	23/391 (5,9)	NA [NA; NA]	3/187 (1,6)	NA [NA; NA]	3,74 [1,13; 12,44]	3,61 [1,11; 11,71]	4,30 [1,30; 7,30]	2,75 [0,81; 9,30]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	26/522 (5,0)	NA [NA; NA]	4/273 (1,5)	NA [NA; NA]	3,46 [1,19; 10,05]	3,39 [1,16; 9,90]	3,40 [1,10; 5,70]	2,35 [0,81; 6,83]
Schwarz	2/48 (4,2)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	4,40 [-1,60; 10,50]	NA [NA; NA]
Asiatischer Herkunft	8/92 (8,7)	39,49 [39,39; NA]	0/47 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	8,80 [2,90; 14,80]	NA [NA; NA]
andere Herkunft	11/141 (7,8)	NA [NA; NA]	0/58 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	7,60 [3,10; 12,10]	NA [NA; NA]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	13/283 (4,6)	NA [NA; NA]	3/133 (2,3)	NA [NA; NA]	2,11 [0,59; 7,56]	2,08 [0,58; 7,53]	2,40 [-1,20; 5,90]	1,57 [0,44; 5,62]
Europa	23/395 (5,8)	NA [NA; NA]	1/203 (0,5)	NA [NA; NA]	12,10 [1,65; 88,76]	11,47 [1,61; 81,72]	5,30 [2,80; 7,90]	7,41 [0,99; 55,45]
Rest der Welt	11/125 (8,8)	NA [39,49; NA]	0/62 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	8,80 [3,80; 13,80]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	10/156 (6,4)	NA [NA; NA]	2/83 (2,4)	NA [NA; NA]	2,95 [0,63; 13,92]	2,81 [0,62; 12,74]	4,20 [-0,80; 9,30]	1,84 [0,39; 8,66]
≥ 2	37/642 (5,8)	NA [NA; NA]	2/314 (0,6)	NA [NA; NA]	9,31 [2,26; 38,28]	9,02 [2,20; 36,95]	5,20 [3,10; 7,20]	6,30 [1,50; 26,39]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	36/621 (5,8)	NA [NA; NA]	2/310 (0,6)	NA [NA; NA]	9,70 [2,29; 41,09]	9,25 [2,17; 39,32]	5,10 [3,10; 7,20]	5,96 [1,42; 24,98]
1	11/182 (6,0)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3)	NA [NA; NA]	2,65 [0,59; 11,86]	2,58 [0,61; 10,97]	3,70 [-1,00; 8,50]	1,59 [0,34; 7,42]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	24/403 (6,0)	NA [NA; NA]	3/201 (1,5)	NA [NA; NA]	4,38 [1,30; 14,73]	4,20 [1,26; 14,00]	4,60 [1,70; 7,50]	2,98 [0,86; 10,34]
> Median	23/400 (5,8)	NA [NA; NA]	1/197 (0,5)	NA [NA; NA]	11,18 [1,57; 79,31]	10,72 [1,56; 73,88]	5,30 [2,70; 7,80]	7,96 [1,06; 59,47]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	32/574 (5,6)	NA [NA; NA]	1/282 (0,4)	NA [NA; NA]	16,53 [2,26; 120,72]	15,80 [2,17; 115,18]	5,20 [3,20; 7,20]	10,51 [1,43; 77,47]
>6 Monate	15/229 (6,6)	NA [NA; NA]	3/116 (2,6)	NA [NA; NA]	2,61 [0,75; 9,13]	2,53 [0,74; 8,62]	4,00 [-0,40; 8,30]	1,78 [0,51; 6,29]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	8/81 (9,9)	NA [NA; NA]	0/39 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	10,20 [3,60; 16,70]	NA [NA; NA]
Nein	39/722 (5,4)	NA [NA; NA]	4/359 (1,1)	NA [NA; NA]	5,07 [1,80; 14,31]	4,87 [1,75; 13,57]	4,30 [2,30; 6,30]	3,08 [1,09; 8,71]
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	36/670 (5,4)	NA [NA; NA]	4/334 (1,2)	NA [NA; NA]	4,69 [1,66; 13,28]	4,51 [1,61; 12,59]	4,20 [2,10; 6,30]	3,24 [1,14; 9,18]
N1	11/133 (8,3)	NA [NA; NA]	0/64 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	8,40 [3,70; 13,10]	NA [NA; NA]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 23: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Harnwegsinfektion

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE PT Harnwegsinfektion, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	83/803 (10,3)	NA [NA; NA]	40/398 (10,1)	NA [34,957; NA]	1,03 [0,69; 1,54]	1,031 [0,722; 1,473]	0,3 [-3,3; 3,9]	0,625 [0,422; 0,927]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	6/106 (5,7)	NA [NA; NA]	3/43 (7,0)	NA [21,749; NA]	0,82 [0,20; 3,32]	0,822 [0,217; 3,113]	-1,3 [-10,5; 7,9]	0,512 [0,119; 2,208]
65- < 75	36/306 (11,8)	NA [NA; NA]	8/168 (4,8)	NA [NA; NA]	2,71 [1,22; 6,04]	2,491 [1,178; 5,266]	7,0 [2,2; 11,9]	1,567 [0,716; 3,429]
≥ 75	41/391 (10,5)	53,651 [43,138; NA]	29/187 (15,5)	34,957 [34,957; NA]	0,65 [0,39; 1,09]	0,690 [0,442; 1,077]	-4,8 [-10,8; 1,2]	0,395 [0,235; 0,665]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	48/522 (9,2)	NA [NA; NA]	29/273 (10,6)	34,957 [34,957; NA]	0,86 [0,53; 1,39]	0,870 [0,562; 1,347]	-1,4 [-5,8; 3,0]	0,502 [0,307; 0,821]
Schwarz	8/48 (16,7)	NA [NA; NA]	5/20 (25,0)	NA [10,152; NA]	0,62 [0,17; 2,23]	0,687 [0,257; 1,838]	-7,9 [-29,8; 14,0]	0,537 [0,175; 1,649]
Asiatischer Herkunft	5/92 (5,4)	50,661 [39,326; NA]	1/47 (2,1)	NA [NA; NA]	2,18 [0,24; 19,88]	2,112 [0,242; 18,432]	2,6 [-3,7; 8,9]	0,879 [0,079; 9,719]
andere Herkunft	22/141 (15,6)	NA [NA; NA]	5/58 (8,6)	NA [NA; NA]	1,96 [0,69; 5,54]	1,823 [0,702; 4,736]	6,9 [-2,5; 16,3]	1,261 [0,471; 3,372]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	29/283 (10,2)	53,651 [53,651; NA]	13/133 (9,8)	34,957 [NA; NA]	1,07 [0,54; 2,14]	1,065 [0,573; 1,980]	0,6 [-5,6; 6,8]	0,733 [0,369; 1,454]
Europa	42/395 (10,6)	NA [NA; NA]	25/203 (12,3)	NA [NA; NA]	0,84 [0,49; 1,43]	0,858 [0,538; 1,369]	-1,7 [-7,2; 3,7]	0,488 [0,292; 0,817]
Rest der Welt	12/125 (9,6)	50,661 [39,754; NA]	2/62 (3,2)	NA [NA; NA]	3,10 [0,70; 13,75]	2,940 [0,682; 12,668]	6,5 [-0,5; 13,5]	1,888 [0,398; 8,951]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	14/156 (9,0)	53,651 [43,138; NA]	3/83 (3,6)	NA [30,390; NA]	2,62 [0,75; 9,24]	2,475 [0,763; 8,031]	5,5 [-0,6; 11,7]	1,771 [0,474; 6,621]
≥ 2	68/642 (10,6)	NA [NA; NA]	36/314 (11,5)	NA [34,957; NA]	0,91 [0,60; 1,41]	0,924 [0,632; 1,351]	-0,9 [-5,1; 3,4]	0,562 [0,369; 0,857]
Unbekannt	1/5 (20,0)	NA [11,302; NA]	1/1 (100,0)	0,493[NA; NA]	NE	[:]	NE	[:]
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	63/621 (10,1)	NA [NA; NA]	32/310 (10,3)	NA [34,957; NA]	0,98 [0,62; 1,54]	0,983 [0,657; 1,471]	-0,2 [-4,3; 4,0]	0,593 [0,380; 0,924]
1	20/182 (11,0)	NA [53,651; NA]	8/88 (9,1)	NA [25,955; NA]	1,25 [0,52; 2,96]	1,221 [0,554; 2,695]	2,0 [-5,6; 9,6]	0,756 [0,318; 1,798]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	32/403 (7,9)	NA [46,916; NA]	20/201 (10,0)	NA [NA; NA]	0,82 [0,46; 1,48]	0,840 [0,496; 1,422]	-1,6 [-6,5; 3,4]	0,506 [0,279; 0,920]
> Median	51/400 (12,8)	NA [NA; NA]	20/197 (10,2)	34,957[34,957; NA]	1,29 [0,75; 2,23]	1,253 [0,778; 2,019]	2,6 [-2,8; 8,1]	0,703 [0,411; 1,203]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	59/574 (10,3)	NA [NA; NA]	26/282 (9,2)	NA [34,957; NA]	1,13 [0,70; 1,84]	1,118 [0,722; 1,731]	1,1 [-3,1; 5,3]	0,654 [0,405; 1,056]
>6 Monate	24/229 (10,5)	NA [53,651; NA]	14/116 (12,1)	NA [NA; NA]	0,85 [0,42; 1,72]	0,869 [0,468; 1,615]	-1,6 [-8,7; 5,5]	0,569 [0,284; 1,139]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	8/81 (9,9)	NA [NA; NA]	2/39 (5,1)	NA [30,390; NA]	2,06 [0,41; 10,30]	1,950 [0,431; 8,823]	4,8 [-4,6; 14,3]	1,463 [0,306; 6,992]
Nein	75/722 (10,4)	NA [53,651; NA]	38/359 (10,6)	NA [34,957; NA]	0,98 [0,65; 1,48]	0,983 [0,680; 1,420]	-0,2 [-4,1; 3,7]	0,582 [0,387; 0,876]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	74/670 (11,0)	NA [NA; NA]	38/334 (11,4)	NA [34,957; NA]	0,97 [0,64; 1,47]	0,971 [0,672; 1,403]	-0,3 [-4,5; 3,8]	0,597[0,397; 0,897]
N1	9/133 (6,8)	46,916 [46,916; NA]	2/64 (3,1)	NA [NA; NA]	2,28 [0,47; 11,11]	2,178 [0,480; 9,882]	3,6 [-2,4; 9,6]	1,182 [0,235; 5,934]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 24: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Stürze

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE PT Stürze, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	176/803 (21,9)	51,713 [44,189; NA]	38/398 (9,5)	NA [NA; NA]	2,68 [1,84; 3,90]	2,306 [1,658; 3,207]	12,4 [8,4; 16,5]	1,502 [1,050; 2,149]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	21/106 (19,8)	51,713 [41,889; NA]	1/43 (2,3)	NA [NA; NA]	11,34 [1,38; 92,89]	8,950 [1,206; 66,423]	18,4 [9,3; 27,4]	3,069 [0,402; 23,453]
65- < 75	54/306 (17,6)	55,326 [44,189; NA]	10/168 (6,0)	NA [NA; NA]	3,35 [1,66; 6,77]	2,968 [1,552; 5,676]	11,7 [6,1; 17,4]	1,650 [0,813; 3,348]
≥ 75	101/391 (25,8)	41,725 [35,515; NA]	27/187 (14,4)	NA [32,263; NA]	2,05 [1,29; 3,27]	1,783 [1,211; 2,627]	11,4 [4,7; 18,1]	1,440 [0,935; 2,216]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	125/522 (23,9)	51,713 [42,448; NA]	27/273 (9,9)	NA [32,263; NA]	2,86 [1,83; 4,48]	2,418 [1,636; 3,576]	14,0 [8,9; 19,1]	1,452 [0,946; 2,227]
Schwarz	8/48 (16,7)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0)	NA [NA; NA]	1,87 [0,36; 9,74]	1,716 [0,396; 7,429]	7,2 [-10,1; 24,5]	1,590 [0,334; 7,562]
Asiatischer Herkunft	4/92 (4,3)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5)	NA [NA; NA]	0,65 [0,14; 3,08]	0,665 [0,155; 2,859]	-2,3 [-10,8; 6,3]	0,317 [0,053; 1,907]
andere Herkunft	39/141 (27,7)	43,598 [34,661; 55,326]	5/58 (8,6)	NA [NA; NA]	4,28 [1,55; 11,80]	3,307 [1,363; 8,023]	19,6 [9,2; 30,1]	2,099 [0,811; 5,433]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	71/283 (25,1)	44,715 [32,756; NA]	16/133 (12,0)	NA [NA; NA]	2,51 [1,39; 4,55]	2,132 [1,279; 3,556]	13,3 [5,8; 20,8]	1,434 [0,825; 2,492]
Europa	93/395 (23,5)	46,719 [42,448; NA]	16/203 (7,9)	NA [NA; NA]	3,65 [2,08; 6,40]	3,021 [1,826; 4,999]	15,9 [10,3; 21,5]	1,828 [1,062; 3,146]
Rest der Welt	12/125 (9,6)	NA [51,713; NA]	6/62 (9,7)	NA [32,263; NA]	1,12 [0,38; 3,34]	1,114 [0,402; 3,091]	1,0 [-7,8; 9,7]	0,861 [0,286; 2,596]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	34/156 (21,8)	42,448 [35,055; NA]	7/83 (8,4)	NA [32,263; NA]	3,26 [1,34; 7,90]	2,667 [1,241; 5,730]	13,8 [5,1; 22,5]	1,731 [0,749; 4,000]
≥ 2	142/642 (22,1)	55,326 [44,189; NA]	31/314 (9,9)	NA [NA; NA]	2,59 [1,71; 3,92]	2,246 [1,560; 3,235]	12,3 [7,7; 16,9]	1,488 [1,000; 2,213]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	119/621 (19,2)	55,951 [44,715; NA]	22/310 (7,1)	NA [NA; NA]	3,14 [1,94; 5,09]	2,716 [1,760; 4,191]	12,2 [7,9; 16,4]	1,669 [1,048; 2,657]
1	57/182 (31,3)	41,725 [29,043; 55,326]	16/88 (18,2)	NA [NA; NA]	2,13 [1,12; 4,03]	1,755 [1,072; 2,872]	13,6 [3,1; 24,1]	1,206 [0,679; 2,140]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	86/403 (21,3)	44,715 [42,448; NA]	19/201 (9,5)	NA [NA; NA]	2,71 [1,58; 4,65]	2,339 [1,453; 3,764]	12,3 [6,6; 18,0]	1,530 [0,912; 2,569]
> Median	90/400 (22,5)	55,326 [43,598; NA]	19/197 (9,6)	NA [NA; NA]	2,65 [1,57; 4,48]	2,281 [1,444; 3,603]	12,7 [6,8; 18,6]	1,450 [0,875; 2,403]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	125/574 (21,8)	44,715 [42,448; NA]	19/282 (6,7)	NA [NA; NA]	3,88 [2,34; 6,43]	3,246 [2,046; 5,148]	15,1 [10,6; 19,6]	2,053 [1,256; 3,355]
> 6 Monate	51/229 (22,3)	NA [45,043; NA]	19/116 (16,4)	NA [32,263; NA]	1,46 [0,82; 2,62]	1,359 [0,844; 2,189]	5,9 [-2,7; 14,5]	0,944 [0,550; 1,621]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	22/81 (27,2)	42,448 [29,043; NA]	5/39 (12,8)	NA [24,805; NA]	2,64 [0,91; 7,66]	2,180 [0,892; 5,329]	15,0 [0,7; 29,2]	1,428 [0,530; 3,846]
Nein	154/722 (21,3)	51,713 [44,189; NA]	33/359 (9,2)	NA [NA; NA]	2,68 [1,80; 4,01]	2,325 [1,631; 3,315]	12,2 [7,9; 16,4]	1,513 [1,030; 2,222]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	146/670 (21,8)	55,326 [44,189; NA]	34/334 (10,2)	NA [NA; NA]	2,47 [1,65; 3,68]	2,144 [1,512; 3,041]	11,6 [7,1; 16,1]	1,468 [1,004; 2,147]
N1	30/133 (22,6)	43,598 [34,398; NA]	4/64 (6,3)	NA [NA; NA]	4,51 [1,49; 13,71]	3,678 [1,351; 10,015]	16,6 [7,4; 25,8]	1,788 [0,607; 5,265]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 25: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Gewicht erniedrigt, Thyreotropin im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE PT Gewicht erniedrigt, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	155/803 (19,3)	NA [NA; NA]	26/398 (6,5)	NA [NA; NA]	3,42 [2,21; 5,29]	2,950 [1,981; 4,392]	12,7 [9,1; 16,4]	2,415 [1,588; 3,672]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	9/106 (8,5)	NA [NA; NA]	2/43 (4,7)	NA [22,998; NA]	1,91 [0,40; 9,10]	1,827 [0,429; 7,785]	4,1 [-4,5; 12,7]	0,651 [0,132; 3,217]
65- < 75	55/306 (18,0)	NA [50,234; NA]	9/168 (5,4)	NA [NA; NA]	4,00 [1,90; 8,43]	3,408 [1,726; 6,731]	12,7 [7,3; 18,2]	2,576 [1,259; 5,272]
≥ 75	91/391 (23,3)	NA [52,238; NA]	15/187 (8,0)	NA [NA; NA]	3,46 [1,92; 6,23]	2,869 [1,696; 4,853]	14,8 [9,1; 20,4]	2,625 [1,513; 4,555]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	94/522 (18,0)	NA [NA; NA]	19/273 (7,0)	NA [NA; NA]	2,89 [1,73; 4,83]	2,573 [1,606; 4,121]	11,0 [6,5; 15,5]	1,952 [1,184; 3,219]
Schwarz	12/48 (25,0)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0)	NA [24,871; NA]	2,99 [0,63; 14,28]	2,595 [0,621; 10,845]	16,1 [-2,9; 35,1]	2,618 [0,585; 11,715]
Asiatischer Herkunft	22/92 (23,9)	44,123[44,123; NA]	3/47 (6,4)	NA [NA; NA]	6,10 [1,39; 26,72]	4,861 [1,271; 18,599]	18,9 [8,0; 29,9]	5,643 [1,318; 24,169]
andere Herkunft	27/141 (19,1)	50,234[NA; NA]	2/58 (3,4)	NA [NA; NA]	6,67 [1,51; 29,52]	5,533 [1,336; 22,913]	15,5 [7,4; 23,6]	4,300 [1,012; 18,274]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	54/283 (19,1)	NA [NA; NA]	7/133 (5,3)	NA [33,347; NA]	4,25 [1,90; 9,50]	3,693 [1,734; 7,865]	14,3 [8,2; 20,3]	3,219 [1,454; 7,131]
Europa	72/395 (18,2)	NA [NA; NA]	15/203 (7,4)	NA [NA; NA]	2,66 [1,49; 4,78]	2,382 [1,405; 4,038]	10,4 [5,1; 15,6]	1,745 [0,990; 3,074]
Rest der Welt	29/125 (23,2)	NA [44,123; NA]	4/62 (6,5)	NA [NA; NA]	5,76 [1,68; 19,75]	4,641 [1,480; 14,556]	18,3 [9,0; 27,6]	4,826 [1,461; 15,947]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	28/156 (17,9)	NA [NA; NA]	2/83 (2,4)	NA [NA; NA]	8,61 [2,09; 35,42]	7,525 [1,880;30,117]	16,1 [9,1; 23,1]	6,200 [1,456;26,403]
≥ 2	127/642 (19,8)	NA [NA; NA]	24/314 (7,6)	NA [NA; NA]	2,99 [1,88; 4,75]	2,577 [1,703; 3,900]	12,1 [7,8; 16,3]	2,109 [1,357; 3,277]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	111/621 (17,9)	NA [52,238; NA]	21/310 (6,8)	NA [NA; NA]	2,97 [1,82; 4,84]	2,596 [1,668; 4,038]	10,9 [6,8; 15,1]	2,092 [1,306; 3,350]
1	44/182 (24,2)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7)	NA [NA; NA]	4,97 [1,92; 12,88]	4,279 [1,694;10,805]	18,1 [10,1; 26,1]	3,452 [1,354; 8,803]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	64/403 (15,9)	NA [NA; NA]	15/201 (7,5)	NA [NA; NA]	2,33 [1,30; 4,20]	2,147 [1,253; 3,680]	8,6 [3,4; 13,8]	1,867 [1,053; 3,308]
> Median	91/400 (22,8)	NA [52,238; NA]	11/197 (5,6)	NA [NA; NA]	4,83 [2,54; 9,21]	4,021 [2,209; 7,320]	17,1 [11,8; 22,3]	3,153 [1,674; 5,938]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	105/574 (18,3)	NA [52,238; NA]	19/282 (6,7)	NA [NA; NA]	3,06 [1,84; 5,09]	2,705 [1,691; 4,329]	11,5 [7,1; 15,8]	2,052 [1,253; 3,362]
>6 Monate	50/229 (21,8)	NA [NA; NA]	7/116 (6,0)	NA [NA; NA]	4,52 [1,95; 10,51]	3,618 [1,705; 7,681]	15,8 [9,0; 22,6]	3,431 [1,550; 7,597]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	16/81 (19,8)	NA [NA; NA]	5/39 (12,8)	NA [NA; NA]	1,63 [0,54; 4,91]	1,500 [0,586; 3,843]	6,3 [-7,1; 19,7]	1,298 [0,470; 3,588]
Nein	139/722 (19,3)	NA [NA; NA]	21/359 (5,8)	NA [NA; NA]	3,83 [2,38; 6,19]	3,294 [2,119; 5,121]	13,4 [9,7; 17,2]	2,680 [1,688; 4,257]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	126/670 (18,8)	NA [NA; NA]	25/334 (7,5)	NA [NA; NA]	2,85 [1,82; 4,47]	2,514 [1,670; 3,784]	11,3 [7,2; 15,4]	2,098 [1,361; 3,234]
N1	29/133 (21,8)	NA [NA; NA]	1/64 (1,6)	NA [NA; NA]	26,74 [2,26;315,76]	13,869 [1,952;98,557]	19,9 [12,5; 27,2]	10,271 [1,387;76,063]
Jegliche UE PT Thyreotropin im Blut erhöht, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	26/803 (3,2)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	6,54 [1,55; 27,60]	6,405 [1,528;26,845]	2,7 [1,3; 4,1]	5,744 [1,359;24,272]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	1/106 (0,9)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	0,9 [-0,9; 2,8]	NE
65- < 75	12/306 (3,9)	NA [NA; NA]	1/168 (0,6)	NA [NA; NA]	6,38 [0,84; 48,36]	6,145 [0,846;44,652]	3,3 [0,8; 5,7]	5,504 [0,709;42,744]
≥ 75	13/391 (3,3)	NA [NA; NA]	1/187 (0,5)	NA [NA; NA]	5,47 [0,72; 41,70]	5,345 [0,720;39,695]	2,5 [0,4; 4,5]	5,193 [0,674;40,013]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	19/522 (3,6)	NA [NA; NA]	1/273 (0,4)	NA [NA; NA]	10,27 [1,39; 76,16]	10,000 [1,363;73,364]	3,3 [1,5; 5,1]	9,503 [1,270;71,094]
Schwarz	0/48 (0,0)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Asiatischer Herkunft	3/92 (3,3)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1)	NA [NA; NA]	1,41 [0,13; 15,01]	1,415 [0,122;16,404]	0,9 [-4,7; 6,5]	1,396 [0,145;13,469]
andere Herkunft	4/141 (2,8)	NA [NA; NA]	0/58 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	2,3 [-0,3; 4,8]	NE

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	11/283 (3,9)	NA [NA; NA]	2/133 (1,5)	NA [NA; NA]	2,64 [0,60; 11,71]	2,589 [0,615;10,904]	2,5 [-0,7; 5,7]	2,456 [0,538;11,208]
Europa	10/395 (2,5)	NA [NA; NA]	0/203 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	2,3 [0,8; 3,8]	NE
Rest der Welt	5/125 (4,0)	NA [NA; NA]	0/62 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	4,1 [0,6; 7,6]	NE
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	7/156 (4,5)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	4,8 [1,5; 8,2]	NE
≥ 2	19/642 (3,0)	NA [NA; NA]	2/314 (0,6)	NA [NA; NA]	4,72 [1,09; 20,40]	4,635 [1,077;19,937]	2,3 [0,7; 3,9]	4,007 [0,929;17,277]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	17/621 (2,7)	NA [NA; NA]	2/310 (0,6)	NA [NA; NA]	4,33 [0,99; 18,89]	4,238 [0,980;18,322]	2,1 [0,5; 3,6]	3,724 [0,855;16,218]
1	9/182 (4,9)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	5,4 [2,1; 8,7]	NE
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	15/403 (3,7)	NA [NA; NA]	1/201 (0,5)	NA [NA; NA]	7,66 [1,03; 57,04]	7,472 [1,024;54,541]	3,3 [1,2; 5,5]	7,908 [1,042;59,998]
> Median	11/400 (2,8)	NA [NA; NA]	1/197 (0,5)	NA [NA; NA]	6,05 [0,77; 47,57]	6,050 [0,741;49,398]	2,4 [0,5; 4,3]	4,149 [0,529;32,518]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	17/574 (3,0)	NA [NA; NA]	2/282 (0,7)	NA [NA; NA]	4,23 [0,97; 18,41]	4,146 [0,961;17,883]	2,2 [0,5; 3,9]	3,440 [0,791;14,972]
>6 Monate	9/229 (3,9)	NA [NA; NA]	0/116 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	3,9 [1,4; 6,5]	NE
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	4/81 (4,9)	NA [NA; NA]	0/39 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	4,8 [0,1; 9,5]	NE
Nein	22/722 (3,0)	NA [NA; NA]	2/359 (0,6)	NA [NA; NA]	5,57 [1,31; 23,74]	5,461 [1,295;23,029]	2,5 [1,0; 4,0]	4,855 [1,137;20,727]
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	23/670 (3,4)	NA [NA; NA]	1/334 (0,3)	NA [NA; NA]	11,76 [1,59; 86,91]	11,452 [1,558;84,162]	3,1 [1,6; 4,6]	10,449 [1,408;77,530]
N1	3/133 (2,3)	NA [NA; NA]	1/64 (1,6)	NA [NA; NA]	1,38 [0,14; 13,84]	1,375 [0,140;13,508]	0,6 [-3,3; 4,5]	1,091 [0,110;10,778]
Jegliche UE PT Kreatinin im Blut erhöht, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	15/803 (1,9)	NA [NA; NA]	11/398 (2,8)	NA [NA; NA]	0,67 [0,31; 1,47]	0,677 [0,313; 1,464]	-0,9 [-2,8; 1,0]	0,390 [0,168; 0,904]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	0/106 (0,0)	NA [NA; NA]	1/43 (2,3)	NA [NA; NA]	NE	NE	-2,2 [-6,7; 2,2]	NE
65- < 75	6/306 (2,0)	NA [NA; NA]	1/168 (0,6)	NA [NA; NA]	3,41 [0,38; 30,62]	3,413 [0,361;32,288]	1,3 [-0,6; 3,3]	1,476 [0,151;14,428]
≥ 75	9/391 (2,3)	NA [58,940; NA]	9/187 (4,8)	NA [NA; NA]	0,50 [0,20; 1,26]	0,509 [0,211; 1,229]	-2,4 [-5,9; 1,1]	0,368 [0,140; 0,966]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	9/522 (1,7)	NA [58,940; NA]	6/273 (2,2)	NA [NA; NA]	0,78 [0,28; 2,21]	0,787 [0,284; 2,178]	-0,5 [-2,6; 1,6]	0,536 [0,181; 1,583]
Schwarz	2/48 (4,2)	NA [NA; NA]	1/20 (5,0)	NA [NA; NA]	0,87 [0,07; 10,73]	0,880 [0,089; 8,719]	-0,6 [-11,7; 10,5]	0,884 [0,080; 9,761]
Asiatischer Herkunft	1/92 (1,1)	NA [40,476; NA]	2/47 (4,3)	NA [NA; NA]	0,23 [0,02; 2,42]	0,231 [0,022; 2,420]	-3,6 [-10,3; 3,0]	0,000 [0,000;]
andere Herkunft	3/141 (2,1)	NA [40,509; NA]	2/58 (3,4)	NA [29,372; NA]	0,61 [0,11; 3,52]	0,621 [0,121; 3,184]	-1,4 [-7,0; 4,1]	0,240 [0,033; 1,766]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	6/283 (2,1)	58,940[58,940; NA]	6/133 (4,5)	NA [NA; NA]	0,43 [0,13; 1,38]	0,442 [0,142; 1,379]	-2,5 [-6,4; 1,4]	0,249 [0,072; 0,865]
Europa	7/395 (1,8)	NA [NA; NA]	4/203 (2,0)	NA [NA; NA]	0,90 [0,27; 3,08]	0,905 [0,269; 3,043]	-0,2 [-2,5; 2,2]	0,572 [0,156; 2,099]
Rest der Welt	2/125 (1,6)	NA [40,476; NA]	1/62 (1,6)	NA [NA; NA]	0,95 [0,09; 10,51]	0,954 [0,087;10,508]	-0,1 [-4,0; 3,9]	0,277 [0,015; 5,006]
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	3/156 (1,9)	58,940[58,940; NA]	4/83 (4,8)	NA [NA; NA]	0,36 [0,08; 1,65]	0,376 [0,087; 1,617]	-3,1 [-8,3; 2,0]	0,081 [0,011; 0,602]
≥ 2	12/642 (1,9)	NA [NA; NA]	7/314 (2,2)	NA [NA; NA]	0,84 [0,33; 2,14]	0,841 [0,334; 2,119]	-0,4 [-2,3; 1,6]	0,549 [0,206; 1,468]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	11/621 (1,8)	NA [58,940; NA]	6/310 (1,9)	NA [NA; NA]	0,92 [0,34; 2,51]	0,919 [0,340; 2,485]	-0,2 [-2,0; 1,7]	0,451 [0,151; 1,346]
1	4/182 (2,2)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7)	NA [NA; NA]	0,40 [0,11; 1,49]	0,411 [0,117; 1,436]	-3,4 [-8,9; 2,0]	0,332 [0,084; 1,311]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	5/403 (1,2)	NA [NA; NA]	5/201 (2,5)	NA [NA; NA]	0,47 [0,13; 1,64]	0,475 [0,139; 1,627]	-1,3 [-3,8; 1,1]	0,329 [0,087; 1,247]
> Median	10/400 (2,5)	NA [58,940; NA]	6/197 (3,0)	NA [NA; NA]	0,84 [0,30; 2,35]	0,841 [0,304; 2,329]	-0,5 [-3,3; 2,4]	0,410 [0,136; 1,229]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	13/574 (2,3)	NA [58,940; NA]	9/282 (3,2)	NA [NA; NA]	0,71 [0,30; 1,67]	0,714 [0,307; 1,657]	-0,9 [-3,3; 1,5]	0,372 [0,147; 0,940]
>6 Monate	2/229 (0,9)	NA [NA; NA]	2/116 (1,7)	NA [NA; NA]	0,50 [0,07; 3,63]	0,508 [0,073; 3,551]	-0,8 [-3,5; 1,8]	0,483 [0,068; 3,443]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	0/81 (0,0)	NA [NA; NA]	2/39 (5,1)	NA [NA; NA]	NE	NE	-5,1 [-12,0; 1,8]	NE
Nein	15/722 (2,1)	NA [NA; NA]	9/359 (2,5)	NA [NA; NA]	0,82 [0,36; 1,90]	0,826 [0,364; 1,874]	-0,4 [-2,4; 1,5]	0,468 [0,192; 1,137]
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	15/670 (2,2)	NA [NA; NA]	8/334 (2,4)	NA [NA; NA]	0,93 [0,39; 2,21]	0,932 [0,398; 2,183]	-0,2 [-2,2; 1,8]	0,551 [0,221; 1,376]
N1	0/133 (0,0)	NA [NA; NA]	3/64 (4,7)	NA [NA; NA]	NE	NE	-4,7 [-9,8; 0,5]	NE
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 26: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Hypokaliämie

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE PT Hypercholesterinämie, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	61/803 (7,6)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	6,60 [2,62; 16,65]	6,07 [2,47; 14,96]	6,40 [4,20; 8,50]	4,35 [1,73; 10,91]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	20/106 (18,9)	NA [47,08; NA]	1/43 (2,3)	NA [NA; NA]	8,88 [1,19; 66,29]	8,17 [1,04; 64,25]	16,10 [7,20; 25,00]	4,37 [0,57; 33,65]
65- < 75	19/306 (6,2)	NA [NA; NA]	2/168 (1,2)	NA [NA; NA]	5,48 [1,25; 23,91]	5,21 [1,21; 22,56]	5,00 [1,80; 8,20]	2,68 [0,60; 11,93]
≥ 75	22/391 (5,6)	NA [NA; NA]	2/187 (1,1)	NA [NA; NA]	5,66 [1,28; 24,98]	5,36 [1,24; 23,08]	4,60 [1,80; 7,30]	4,78 [1,12; 20,43]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	45/522 (8,6)	NA [NA; NA]	3/273 (1,1)	NA [NA; NA]	8,51 [2,61; 27,76]	7,75 [2,46; 24,42]	7,50 [4,80; 10,20]	5,75 [1,77; 18,70]
Schwarz	2/48 (4,2)	NA [36,07; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	4,40 [-1,60; 10,50]	NA [NA; NA]
Asiatischer Herkunft	6/92 (6,5)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	7,10 [1,80; 12,50]	NA [NA; NA]
andere Herkunft	8/141 (5,7)	47,08 [NA; NA]	2/58 (3,4)	NA [NA; NA]	1,75 [0,36; 8,41]	1,71 [0,38; 7,76]	2,50 [-3,70; 8,70]	0,76 [0,15; 3,91]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	12/283 (4,2)	NA [NA; NA]	0/133 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	4,20 [1,80; 6,60]	NA [NA; NA]
Europa	38/395 (9,6)	NA [NA; NA]	5/203 (2,5)	NA [NA; NA]	4,37 [1,68; 11,41]	3,97 [1,58; 9,96]	7,20 [3,60; 10,80]	2,54 [0,99; 6,57]
Rest der Welt	11/125 (8,8)	NA [NA; NA]	0/62 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	8,60 [3,70; 13,60]	NA [NA; NA]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	12/156 (7,7)	NA [40,34; NA]	1/83 (1,2)	NA [NA; NA]	5,98 [0,76; 47,08]	5,98 [0,78; 45,94]	6,20 [1,30; 11,00]	4,29 [0,55; 33,84]
≥ 2	49/642 (7,6)	NA [NA; NA]	4/314 (1,3)	NA [NA; NA]	6,36 [2,29; 17,68]	6,00 [2,18; 16,51]	6,40 [4,00; 8,80]	4,34 [1,55; 12,13]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	56/621 (9,0)	NA [NA; NA]	3/310 (1,0)	NA [NA; NA]	10,90 [3,30; 36,03]	9,57 [3,01; 30,44]	8,20 [5,70; 10,70]	6,65 [2,07; 21,38]
1	5/182 (2,7)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3)	NA [NA; NA]	1,05 [0,19; 5,67]	1,04 [0,20; 5,37]	0,10 [-3,80; 4,00]	0,83 [0,15; 4,42]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	31/403 (7,7)	NA [NA; NA]	3/201 (1,5)	NA [NA; NA]	6,19 [1,80; 21,29]	5,51 [1,70; 17,80]	6,50 [3,40; 9,70]	4,23 [1,27; 14,06]
> Median	30/400 (7,5)	NA [NA; NA]	2/197 (1,0)	NA [NA; NA]	7,49 [1,77; 31,68]	6,93 [1,69; 28,41]	6,20 [3,30; 9,10]	4,66 [1,10; 19,80]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	40/574 (7,0)	NA [NA; NA]	3/282 (1,1)	NA [NA; NA]	6,97 [2,14; 22,68]	6,58 [2,05; 21,09]	5,90 [3,50; 8,30]	4,62 [1,42; 15,10]
> 6 Monate	21/229 (9,2)	NA [NA; NA]	2/116 (1,7)	NA [NA; NA]	6,00 [1,35; 26,63]	5,31 [1,28; 22,02]	7,40 [3,10; 11,80]	3,94 [0,91; 17,02]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	6/81 (7,4)	NA [NA; NA]	0/39 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	7,60 [1,80; 13,40]	NA [NA; NA]
Nein	55/722 (7,6)	NA [NA; NA]	5/359 (1,4)	NA [NA; NA]	5,94 [2,34; 15,06]	5,47 [2,22; 13,53]	6,20 [4,00; 8,50]	3,86 [1,53; 9,74]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	51/670 (7,6)	NA [NA; NA]	3/334 (0,9)	NA [NA; NA]	9,09 [2,82; 29,32]	8,48 [2,67; 26,98]	6,70 [4,50; 9,00]	6,59 [2,04; 21,24]
N1	10/133 (7,5)	NA [40,34; NA]	2/64 (3,1)	NA [NA; NA]	2,68 [0,56; 12,87]	2,47 [0,57; 10,76]	4,60 [-1,50; 10,70]	1,09 [0,23; 5,22]
Jegliche UE PT Hypertriglyzeridämie, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	40/803 (5,0)	NA [NA; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	5,16 [1,84; 14,50]	4,96 [1,79; 13,78]	4,00 [2,20; 5,80]	3,33 [1,18; 9,39]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	9/106 (8,5)	NA [NA; NA]	1/43 (2,3)	NA [NA; NA]	3,71 [0,41; 33,79]	3,29 [0,41; 26,20]	5,30 [-1,40; 12,00]	1,79 [0,21; 15,02]
65- < 75	14/306 (4,6)	NA [NA; NA]	3/168 (1,8)	NA [NA; NA]	2,47 [0,70; 8,69]	2,40 [0,70; 8,16]	2,60 [-0,50; 5,70]	1,26 [0,34; 4,58]
≥ 75	17/391 (4,3)	NA [NA; NA]	0/187 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	4,50 [2,40; 6,50]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	26/522 (5,0)	NA [NA; NA]	3/273 (1,1)	NA [NA; NA]	4,68 [1,40; 15,64]	4,53 [1,36; 15,10]	3,80 [1,60; 6,00]	2,92 [0,87; 9,79]
Schwarz	4/48 (8,3)	NA [36,07; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	8,90 [0,50; 17,20]	NA [NA; NA]
Asiatischer Herkunft	7/92 (7,6)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	7,10 [1,70; 12,40]	NA [NA; NA]
andere Herkunft	3/141 (2,1)	NA [NA; NA]	1/58 (1,7)	NA [NA; NA]	1,13 [0,11; 11,73]	1,13 [0,11; 11,91]	0,20 [-3,90; 4,30]	0,65 [0,06; 6,67]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	18/283 (6,4)	NA [NA; NA]	2/133 (1,5)	NA [NA; NA]	4,02 [0,92; 17,46]	3,80 [0,91; 15,84]	4,40 [0,90; 7,90]	2,88 [0,66; 12,62]
Europa	14/395 (3,5)	NA [NA; NA]	2/203 (1,0)	NA [NA; NA]	3,76 [0,86; 16,54]	3,68 [0,86; 15,81]	2,70 [0,40; 5,00]	1,78 [0,39; 8,18]
Rest der Welt	8/125 (6,4)	NA [NA; NA]	0/62 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	6,20 [2,00; 10,50]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	10/156 (6,4)	NA [39,59; NA]	0/83 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	6,10 [2,30; 9,90]	NA [NA; NA]
≥ 2	29/642 (4,5)	NA [NA; NA]	4/314 (1,3)	NA [NA; NA]	3,70 [1,29; 10,62]	3,57 [1,27; 10,06]	3,30 [1,20; 5,30]	2,35 [0,81; 6,78]
Unbekannt	1/5 (20,0)	NA [3,75; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	34/621 (5,5)	NA [NA; NA]	2/310 (0,6)	NA [NA; NA]	8,93 [2,13; 37,53]	8,53 [2,04; 35,71]	4,80 [2,80; 6,80]	5,54 [1,32; 23,27]
1	6/182 (3,3)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3)	NA [NA; NA]	1,57 [0,33; 7,44]	1,56 [0,35; 6,84]	1,30 [-3,00; 5,60]	1,17 [0,22; 6,20]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	19/403 (4,7)	NA [NA; NA]	3/201 (1,5)	NA [NA; NA]	3,21 [0,93; 11,05]	3,10 [0,92; 10,53]	3,10 [0,50; 5,80]	2,30 [0,67; 7,93]
> Median	21/400 (5,3)	NA [NA; NA]	1/197 (0,5)	NA [NA; NA]	11,51 [1,45; 91,29]	10,78 [1,35; 85,90]	4,70 [2,30; 7,00]	7,00 [0,93; 52,83]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	29/574 (5,1)	NA [NA; NA]	3/282 (1,1)	NA [NA; NA]	4,98 [1,50; 16,48]	4,77 [1,47; 15,51]	4,00 [1,80; 6,20]	3,27 [0,98; 10,83]
>6 Monate	11/229 (4,8)	NA [NA; NA]	1/116 (0,9)	NA [NA; NA]	5,72 [0,74; 44,11]	5,56 [0,72; 42,85]	3,90 [0,70; 7,20]	3,50 [0,44; 27,86]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	4/81 (4,9)	NA [NA; NA]	0/39 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	5,10 [0,30; 9,90]	NA [NA; NA]
Nein	36/722 (5,0)	NA [NA; NA]	4/359 (1,1)	NA [NA; NA]	4,64 [1,64; 13,12]	4,47 [1,60; 12,46]	3,90 [1,90; 5,80]	2,91 [1,02; 8,27]
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	34/670 (5,1)	NA [NA; NA]	3/334 (0,9)	NA [NA; NA]	5,88 [1,80; 19,24]	5,64 [1,74; 18,25]	4,20 [2,20; 6,10]	3,96 [1,21; 13,01]
N1	6/133 (4,5)	NA [NA; NA]	1/64 (1,6)	NA [NA; NA]	3,04 [0,36; 25,65]	2,95 [0,36; 23,94]	3,00 [-1,60; 7,70]	1,44 [0,16; 12,89]
Jegliche UE PT Hypokaliämie, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	9/803 (1,1)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	0,71 [0,25; 2,03]	0,72 [0,26; 1,97]	-0,40 [-1,80; 1,00]	0,27 [0,08; 0,90]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	0/156 (0,0)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
≥ 2	9/642 (1,4)	NA [NA; NA]	6/314 (1,9)	NA [NA; NA]	0,69 [0,24; 1,99]	0,70 [0,26; 1,92]	-0,60 [-2,30; 1,20]	0,27 [0,08; 0,90]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
1								
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	3/403 (0,7)	NA [NA; NA]	1/201 (0,5)	NA [NA; NA]	1,03 [0,10; 11,06]	1,03 [0,10; 10,56]	0,00 [-1,20; 1,20]	0,39 [0,02; 6,41]
> Median	6/400 (1,5)	NA [NA; NA]	5/197 (2,5)	NA [NA; NA]	0,52 [0,15; 1,75]	0,53 [0,17; 1,70]	-1,20 [-3,70; 1,30]	0,16 [0,04; 0,70]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	1/81 (1,2)	NA [40,25; NA]	1/39 (2,6)	NA [NA; NA]	0,30 [0,01; 6,38]	0,36 [0,03; 4,54]	-1,80 [-7,10; 3,50]	NA [NA; NA]
Nein	8/722 (1,1)	NA [NA; NA]	5/359 (1,4)	NA [NA; NA]	0,79 [0,26; 2,45]	0,80 [0,26; 2,41]	-0,30 [-1,70; 1,10]	0,33 [0,09; 1,16]
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	7/670 (1,0)	NA [NA; NA]	4/334 (1,2)	NA [NA; NA]	0,87 [0,25; 2,99]	0,87 [0,26; 2,95]	-0,20 [-1,60; 1,20]	0,32 [0,08; 1,33]
N1	2/133 (1,5)	NA [40,25; NA]	2/64 (3,1)	NA [NA; NA]	0,39 [0,05; 3,12]	0,43 [0,07; 2,71]	-1,90 [-6,50; 2,80]	0,17 [0,01; 1,84]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 27: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Arthralgie, Rückenschmerzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE PT Arthralgie, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	158/803 (19,7)	57,199[45,175; NA]	33/398 (8,3)	NA [NA; NA]	2,69 [1,81; 4,00]	2,362 [1,657; 3,366]	11,3 [7,5; 15,2]	1,739 [1,189; 2,545]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	27/106 (25,5)	43,729[40,805; NA]	4/43 (9,3)	NA [25,593; NA]	2,95 [0,97; 8,99]	2,476 [0,942; 6,507]	14,7 [2,3; 27,2]	1,092 [0,358; 3,327]
65- < 75	61/306 (19,9)	57,199[45,175; NA]	14/168 (8,3)	NA [NA; NA]	2,83 [1,50; 5,31]	2,506 [1,411; 4,453]	11,9 [5,7; 18,0]	1,806 [0,976; 3,342]
≥ 75	70/391 (17,9)	NA [46,489; NA]	15/187 (8,0)	NA [NA; NA]	2,49 [1,39; 4,49]	2,232 [1,316; 3,785]	10,0 [4,5; 15,5]	1,913 [1,088; 3,363]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	106/522 (20,3)	NA [43,729; NA]	24/273 (8,8)	NA [NA; NA]	2,66 [1,66; 4,27]	2,322 [1,526; 3,533]	11,6 [6,7; 16,4]	1,579 [1,005; 2,483]
Schwarz	11/48 (22,9)	45,175[NA; NA]	2/20 (10,0)	NA [NA; NA]	2,33 [0,48; 11,31]	2,117 [0,490; 9,135]	11,3 [-7,1; 29,6]	1,943 [0,418; 9,022]
Asiatischer Herkunft	6/92 (6,5)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1)	NA [NA; NA]	3,12 [0,36; 26,99]	2,911 [0,374; 22,641]	4,4 [-2,4; 11,2]	2,326 [0,267; 20,293]
andere Herkunft	35/141 (24,8)	46,489[34,201; 52,205]	6/58 (10,3)	NA [NA; NA]	3,12 [1,23; 7,89]	2,546 [1,141; 5,682]	16,0 [5,2; 26,8]	1,995 [0,829; 4,804]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	71/283 (25,1)	41,659[40,805; NA]	13/133 (9,8)	NA [NA; NA]	3,04 [1,61; 5,71]	2,570 [1,467; 4,504]	15,3 [8,1; 22,5]	1,920 [1,055; 3,495]
Europa	71/395 (18,0)	NA [52,205; NA]	17/203 (8,4)	NA [NA; NA]	2,40 [1,37; 4,21]	2,144 [1,301; 3,534]	9,6 [4,2; 15,0]	1,435 [0,835; 2,465]
Rest der Welt	16/125 (12,8)	57,199[41,035; NA]	3/62 (4,8)	NA [NA; NA]	2,81 [0,79; 9,93]	2,590 [0,789; 8,501]	8,0 [-0,1; 16,1]	2,097 [0,590; 7,453]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	28/156 (17,9)	NA [43,729; NA]	5/83 (6,0)	NA [NA; NA]	3,34 [1,26; 8,88]	2,973 [1,203; 7,346]	12,1 [4,1; 20,2]	2,231 [0,852; 5,845]
≥ 2	130/642 (20,2)	57,199[45,175; NA]	28/314 (8,9)	NA [NA; NA]	2,58 [1,67; 3,98]	2,250 [1,535; 3,298]	11,2 [6,8; 15,7]	1,684 [1,112; 2,551]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	129/621 (20,8)	57,199[45,175; NA]	21/310 (6,8)	NA [NA; NA]	3,58 [2,21; 5,79]	3,048 [1,966; 4,727]	14,0 [9,7; 18,3]	2,230 [1,397; 3,559]
1	29/182 (15,9)	NA [39,918; NA]	12/88 (13,6)	NA [NA; NA]	1,22 [0,58; 2,55]	1,180 [0,637; 2,187]	2,5 [-6,5; 11,4]	0,927 [0,467; 1,839]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	83/403 (20,6)	52,205[41,035; NA]	18/201 (9,0)	NA [NA; NA]	2,55 [1,49; 4,37]	2,262 [1,397; 3,663]	11,4 [5,7; 17,1]	1,798 [1,069; 3,024]
> Median	75/400 (18,8)	57,199[45,175; NA]	15/197 (7,6)	NA [NA; NA]	2,84 [1,58; 5,13]	2,503 [1,465; 4,276]	11,3 [5,9; 16,6]	1,706 [0,970; 3,002]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	118/574 (20,6)	52,205[42,053; NA]	23/282 (8,2)	NA [NA; NA]	2,90 [1,81; 4,64]	2,505 [1,643; 3,817]	12,4 [7,8; 17,0]	1,834 [1,165; 2,886]
>6 Monate	40/229 (17,5)	NA [46,489; NA]	10/116 (8,6)	NA [NA; NA]	2,24 [1,08; 4,65]	2,028 [1,051; 3,912]	8,9 [1,8; 16,0]	1,520 [0,752; 3,072]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	12/81 (14,8)	NA [NA; NA]	4/39 (10,3)	NA [NA; NA]	1,45 [0,44; 4,84]	1,381 [0,492; 3,875]	4,1 [-8,3; 16,4]	1,096 [0,348; 3,449]
Nein	146/722 (20,2)	57,199[45,175; NA]	29/359 (8,1)	NA [NA; NA]	2,88 [1,89; 4,39]	2,504 [1,715; 3,654]	12,1 [8,1; 16,2]	1,829 [1,221; 2,741]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	136/670 (20,3)	57,199[45,175; NA]	28/334 (8,4)	NA [NA; NA]	2,78 [1,81; 4,27]	2,420 [1,646; 3,558]	11,9 [7,6; 16,2]	1,770 [1,171; 2,674]
N1	22/133 (16,5)	NA [41,035; NA]	5/64 (7,8)	NA [NA; NA]	2,26 [0,82; 6,24]	2,049 [0,829; 5,064]	8,5 [-0,7; 17,7]	1,571 [0,586; 4,212]
Jegliche UE PT Rückenschmerzen, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	141/803 (17,6)	52,928[45,766; NA]	61/398 (15,3)	NA [NA; NA]	1,18 [0,85; 1,64]	1,147 [0,871; 1,511]	2,3 [-2,2; 6,7]	0,719 [0,525; 0,984]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	17/106 (16,0)	52,928[39,524; NA]	3/43 (7,0)	NA [NA; NA]	2,92 [0,77; 11,13]	2,493 [0,759; 8,188]	10,2 [-0,2; 20,5]	0,774 [0,207; 2,894]
65- < 75	58/306 (19,0)	54,801[44,649; NA]	33/168 (19,6)	NA [NA; NA]	0,93 [0,57; 1,50]	0,940 [0,640; 1,382]	-1,2 [-8,7; 6,3]	0,580 [0,368; 0,914]
≥ 75	66/391 (16,9)	45,766[42,448; NA]	25/187 (13,4)	NA [NA; NA]	1,31 [0,79; 2,16]	1,257 [0,818; 1,930]	3,4 [-2,7; 9,6]	0,891 [0,552; 1,438]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	90/522 (17,2)	NA [47,803; NA]	43/273 (15,8)	NA [NA; NA]	1,12 [0,75; 1,67]	1,099 [0,786; 1,536]	1,6 [-3,8; 7,0]	0,693 [0,473; 1,016]
Schwarz	7/48 (14,6)	40,542[36,764; NA]	2/20 (10,0)	NA [NA; NA]	1,78 [0,29; 10,85]	1,533 [0,386; 6,095]	5,4 [-10,2; 21,0]	0,695 [0,127; 3,803]
Asiatischer Herkunft	14/92 (15,2)	48,559[42,415; NA]	4/47 (8,5)	NA [NA; NA]	2,01 [0,62; 6,46]	1,846 [0,655; 5,207]	7,5 [-3,9; 18,8]	1,312 [0,404; 4,254]
andere Herkunft	30/141 (21,3)	42,908[35,187; 54,538]	12/58 (20,7)	NA [NA; NA]	1,05 [0,50; 2,20]	1,043 [0,562; 1,936]	0,9 [-12,0; 13,8]	0,665 [0,329; 1,344]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	50/283 (17,7)	44,649[42,448;54,801]	18/133 (13,5)	NA [NA; NA]	1,42 [0,79; 2,57]	1,341 [0,812; 2,217]	4,5 [-2,7; 11,8]	0,749 [0,423; 1,328]
Europa	71/395 (18,0)	NA [52,928; NA]	34/203 (16,7)	NA [NA; NA]	1,10 [0,70; 1,73]	1,083 [0,746; 1,574]	1,4 [-5,0; 7,8]	0,707 [0,462; 1,083]
Rest der Welt	20/125 (16,0)	48,559[39,524; NA]	9/62 (14,5)	NA [NA; NA]	1,06 [0,45; 2,51]	1,051 [0,504; 2,194]	0,8 [-10,3; 11,8]	0,720 [0,313; 1,656]
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	22/156 (14,1)	NA [40,476; NA]	9/83 (10,8)	NA [NA; NA]	1,40 [0,60; 3,26]	1,335 [0,643; 2,772]	3,6 [-5,0; 12,1]	0,844 [0,376; 1,892]
≥ 2	118/642 (18,4)	54,538[45,766; NA]	52/314 (16,6)	NA [NA; NA]	1,13 [0,79; 1,62]	1,110 [0,824; 1,494]	1,8 [-3,3; 6,9]	0,695 [0,493; 0,979]
Unbekannt	1/5 (20,0)	NA [10,908; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	112/621 (18,0)	52,928[44,189; NA]	48/310 (15,5)	NA [NA; NA]	1,21 [0,84; 1,76]	1,174 [0,862; 1,599]	2,7 [-2,3; 7,7]	0,698 [0,489; 0,996]
1	29/182 (15,9)	45,766[40,476; NA]	13/88 (14,8)	NA [NA; NA]	1,16 [0,58; 2,33]	1,138 [0,634; 2,045]	2,1 [-7,4; 11,5]	0,857 [0,435; 1,687]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	63/403 (15,6)	52,928[42,448; NA]	25/201 (12,4)	NA [NA; NA]	1,35 [0,82; 2,23]	1,293 [0,842; 1,986]	3,6 [-2,2; 9,5]	0,850 [0,521; 1,386]
> Median	78/400 (19,5)	54,538[47,803; NA]	36/197 (18,3)	NA [NA; NA]	1,11 [0,72; 1,72]	1,090 [0,763; 1,558]	1,6 [-5,1; 8,4]	0,627 [0,415; 0,949]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	97/574 (16,9)	54,538[45,766; NA]	44/282 (15,6)	NA [NA; NA]	1,10 [0,75; 1,62]	1,084 [0,782; 1,503]	1,3 [-3,9; 6,5]	0,673 [0,463; 0,977]
>6 Monate	44/229 (19,2)	52,928[40,542; NA]	17/116 (14,7)	NA [NA; NA]	1,39 [0,75; 2,56]	1,312 [0,786; 2,190]	4,6 [-3,6; 12,8]	0,841 [0,468; 1,512]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	14/81 (17,3)	45,766[40,476; NA]	4/39 (10,3)	NA [22,144; NA]	1,83 [0,56; 5,98]	1,700 [0,590; 4,894]	7,1 [-5,5; 19,7]	0,729 [0,214; 2,476]
Nein	127/722 (17,6)	54,801[47,803; NA]	57/359 (15,9)	NA [NA; NA]	1,13 [0,80; 1,59]	1,108 [0,833; 1,475]	1,7 [-3,0; 6,4]	0,718 [0,519; 0,994]
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	122/670 (18,2)	54,538[45,766; NA]	51/334 (15,3)	NA [NA; NA]	1,24 [0,87; 1,77]	1,193 [0,885; 1,609]	2,9 [-1,9; 7,8]	0,807 [0,575; 1,133]
N1	19/133 (14,3)	48,559[39,524; 48,559]	10/64 (15,6)	NA [NA; NA]	0,90 [0,39; 2,07]	0,914 [0,450; 1,856]	-1,3 [-12,0; 9,3]	0,305 [0,127; 0,736]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 28: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Plattenepithelkarzinom

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE PT Plattenepithelkarzinom, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	6,01 [0,78; 46,12]	5,944 [0,777;45,498]	1,2 [0,3; 2,2]	3,083 [0,395;24,080]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	11/522 (2,1)	NA [NA; NA]	1/273 (0,4)	NA [NA; NA]	5,71 [0,74; 44,26]	5,608 [0,725;43,398]	1,7 [0,3; 3,1]	2,359 [0,299;18,586]
Schwarz	0/48 (0,0)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Asiatischer Herkunft	0/92 (0,0)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
andere Herkunft	1/141 (0,7)	NA [NA; NA]	0/58 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	0,7 [-0,7; 2,1]	NE
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	2/156 (1,3)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	1,3 [-0,5; 3,1]	NE
≥ 2	10/642 (1,6)	NA [NA; NA]	1/314 (0,3)	NA [NA; NA]	5,04 [0,65; 39,43]	4,973 [0,641;38,579]	1,3 [0,1; 2,4]	2,516 [0,317;19,949]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
1								
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> Median								
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Nein								
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	10/670 (1,5)	NA [NA; NA]	1/334 (0,3)	NA [NA; NA]	5,02 [0,64; 39,08]	4,962 [0,639;38,518]	1,2 [0,1; 2,3]	2,740 [0,345;21,755]
N1	2/133 (1,5)	NA [NA; NA]	0/64 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	1,5 [-0,6; 3,6]	NE

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Tabelle (Anhang) 29: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Geschmacksstörung, Präsynkope

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE PT Geschmacksstörung, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	59/803 (7,3)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	5,15 [2,21; 12,03]	4,864 [2,115;11,187]	5,8 [3,7; 8,0]	4,657 [2,007;10,803]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	8/106 (7,5)	NA [NA; NA]	2/43 (4,7)	NA [NA; NA]	1,48 [0,29; 7,47]	1,454 [0,309; 6,848]	2,1 [-6,0; 10,3]	1,424 [0,295; 6,869]
65- < 75	22/306 (7,2)	NA [NA; NA]	3/168 (1,8)	NA [NA; NA]	4,58 [1,33; 15,80]	4,269 [1,276;14,288]	5,7 [2,1; 9,2]	4,024 [1,200;13,487]
≥ 75	29/391 (7,4)	NA [NA; NA]	1/187 (0,5)	NA [NA; NA]	14,91 [1,97;112,65]	13,959 [1,823;106,88]	6,7 [3,9; 9,5]	13,045 [1,770;96,163]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	44/522 (8,4)	NA [NA; NA]	4/273 (1,5)	NA [NA; NA]	6,28 [2,23; 17,66]	5,847 [2,113;16,179]	7,0 [4,2; 9,8]	5,621 [2,017;15,669]
Schwarz	3/48 (6,3)	NA [NA; NA]	1/20 (5,0)	NA [NA; NA]	1,36 [0,12; 14,91]	1,314 [0,154;11,205]	1,6 [-10,2; 13,3]	1,279 [0,133;12,300]
Asiatischer Herkunft	8/92 (8,7)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1)	NA [NA; NA]	4,55 [0,62; 33,52]	4,272 [0,629;29,023]	7,6 [-0,1; 15,2]	4,344 [0,506;37,287]
andere Herkunft	4/141 (2,8)	NA [NA; NA]	0/58 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	3,1 [0,2; 6,0]	NE
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	28/283 (9,9)	NA [NA; NA]	2/133 (1,5)	NA [NA; NA]	8,49 [1,88; 38,28]	7,338 [1,700;31,666]	8,8 [4,8; 12,9]	7,213 [1,716;30,322]
Europa	14/395 (3,5)	NA [NA; NA]	1/203 (0,5)	NA [NA; NA]	7,56 [0,98; 58,60]	7,277 [0,942;56,204]	3,0 [1,0; 5,1]	6,164 [0,805;47,188]
Rest der Welt	17/125 (13,6)	NA [NA; NA]	3/62 (4,8)	NA [NA; NA]	2,90 [0,83; 10,21]	2,693 [0,805; 9,011]	8,4 [0,2; 16,6]	2,674 [0,776; 9,212]
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	12/156 (7,7)	NA [NA; NA]	1/83 (1,2)	NA [NA; NA]	7,64 [0,91; 64,01]	7,020 [0,842;58,550]	6,6 [1,9; 11,4]	6,749 [0,876;52,026]
≥ 2	47/642 (7,3)	NA [NA; NA]	5/314 (1,6)	NA [NA; NA]	4,82 [1,90; 12,21]	4,572 [1,830;11,424]	5,7 [3,2; 8,1]	4,331 [1,718;10,914]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	46/621 (7,4)	NA [NA; NA]	6/310 (1,9)	NA [NA; NA]	3,98 [1,68; 9,44]	3,784 [1,619; 8,846]	5,3 [2,8; 7,9]	3,572 [1,523; 8,380]
1	13/182 (7,1)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	6,8 [3,1; 10,6]	NE

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	31/403 (7,7)	NA [NA; NA]	3/201 (1,5)	NA [NA; NA]	5,77 [1,72; 19,35]	5,360 [1,642;17,492]	6,3 [3,2; 9,5]	5,359 [1,628;17,639]
> Median	28/400 (7,0)	NA [NA; NA]	3/197 (1,5)	NA [NA; NA]	5,20 [1,56; 17,38]	4,906 [1,496;16,087]	5,8 [2,7; 8,9]	4,482 [1,356;14,812]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	40/574 (7,0)	NA [NA; NA]	4/282 (1,4)	NA [NA; NA]	5,16 [1,83; 14,56]	4,888 [1,762;13,559]	5,5 [3,0; 8,0]	4,673 [1,670;13,082]
>6 Monate	19/229 (8,3)	NA [NA; NA]	2/116 (1,7)	NA [NA; NA]	5,14 [1,18; 22,39]	4,816 [1,139;20,365]	6,6 [2,3; 10,9]	4,624 [1,073;19,933]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	9/81 (11,1)	NA [NA; NA]	0/39 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	10,9 [4,1; 17,7]	NE
Nein	50/722 (6,9)	NA [NA; NA]	6/359 (1,7)	NA [NA; NA]	4,38 [1,86; 10,33]	4,148 [1,796; 9,583]	5,3 [3,0; 7,5]	3,923 [1,679; 9,169]
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	49/670 (7,3)	NA [NA; NA]	5/334 (1,5)	NA [NA; NA]	5,19 [2,05; 13,14]	4,893 [1,967;12,171]	5,8 [3,5; 8,2]	4,746 [1,889;11,926]
N1	10/133 (7,5)	NA [NA; NA]	1/64 (1,6)	NA [NA; NA]	4,98 [0,62; 39,71]	4,722 [0,606;36,781]	5,8 [0,4; 11,2]	4,216 [0,535;33,251]
Jegliche UE PT Präynkope, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	8/803 (1,0)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	0,57 [0,20; 1,56]	0,569 [0,207; 1,564]	-0,8 [-2,2; 0,7]	0,323 [0,109; 0,957]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	2/156 (1,3)	NA [NA; NA]	1/83 (1,2)	NA [NA; NA]	1,13 [0,09; 13,68]	1,135 [0,086; 14,900]	0,1 [-2,7; 3,0]	0,512 [0,041; 6,347]
≥ 2	6/642 (0,9)	NA [NA; NA]	6/314 (1,9)	NA [NA; NA]	0,49 [0,16; 1,53]	0,497 [0,162; 1,522]	-1,0 [-2,7; 0,7]	0,283 [0,084; 0,958]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	8/621 (1,3)	NA [NA; NA]	6/310 (1,9)	NA [NA; NA]	0,65 [0,22; 1,92]	0,658 [0,226; 1,916]	-0,7 [-2,4; 1,1]	0,357 [0,114; 1,113]
1	0/182 (0,0)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1)	NA [NA; NA]	NE	NE	-0,9 [-2,8; 1,1]	NE
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> Median								

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	1/81 (1,2)	NA [NA; NA]	1/39 (2,6)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 7,45]	0,500 [0,031; 7,994]	-1,3 [-6,8; 4,3]	0,387 [0,024; 6,334]
Nein	7/722 (1,0)	NA [NA; NA]	6/359 (1,7)	NA [NA; NA]	0,58 [0,19; 1,73]	0,580 [0,196; 1,720]	-0,7 [-2,2; 0,8]	0,313 [0,096; 1,017]
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	7/670 (1,0)	NA [NA; NA]	6/334 (1,8)	NA [NA; NA]	0,58 [0,19; 1,73]	0,581 [0,196; 1,723]	-0,8 [-2,4; 0,9]	0,368 [0,119; 1,139]
N1	1/133 (0,8)	NA [NA; NA]	1/64 (1,6)	NA [NA; NA]	0,49 [0,03; 7,28]	0,493 [0,030; 7,998]	-0,8 [-4,2; 2,6]	0,000 [0,000;]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 30: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Hämaturie, Pollakisurie, Nykturie, Harnretention, Hydronephrose, Harndrang, Harnfluss vermindert

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE PT Hämaturie, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	91/803 (11,3)	NA [54,111; NA]	44/398 (11,1)	NA [NA; NA]	1,02 [0,70; 1,50]	1,019 [0,725; 1,432]	0,2 [-3,6; 4,0]	0,585 [0,401; 0,853]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	22/106 (20,8)	51,943 [42,678; 58,875]	2/43 (4,7)	NA [NA; NA]	6,44 [1,34; 31,01]	4,773 [1,158; 19,675]	17,2 [7,3; 27,1]	1,246 [0,267; 5,825]
65- < 75	31/306 (10,1)	NA [NA; NA]	13/168 (7,7)	NA [NA; NA]	1,35 [0,69; 2,67]	1,315 [0,708; 2,445]	2,5 [-2,9; 7,8]	0,843 [0,428; 1,659]
≥ 75	38/391 (9,7)	NA [NA; NA]	29/187 (15,5)	NA [NA; NA]	0,59 [0,35; 1,00]	0,630 [0,399; 0,994]	-5,7 [-11,6; 0,3]	0,435 [0,262; 0,723]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	59/522 (11,3)	NA [NA; NA]	28/273 (10,3)	NA [NA; NA]	1,12 [0,69; 1,81]	1,106 [0,722; 1,693]	1,1 [-3,4; 5,6]	0,599 [0,373; 0,962]
Schwarz	6/48 (12,5)	54,111 [39,425; 54,111]	2/20 (10,0)	NA [NA; NA]	1,27 [0,23; 6,93]	1,239 [0,265; 5,796]	2,4 [-14,1; 18,9]	0,696 [0,127; 3,823]
Asiatischer Herkunft	6/92 (6,5)	NA [NA; NA]	6/47 (12,8)	NA [22,111; NA]	0,46 [0,14; 1,57]	0,485 [0,161; 1,459]	-6,9 [-18,4; 4,5]	0,354 [0,107; 1,176]
andere Herkunft	20/141 (14,2)	47,244 [39,162; 58,875]	8/58 (13,8)	NA [29,372; NA]	0,96 [0,39; 2,34]	0,964 [0,453; 2,054]	-0,5 [-11,2; 10,2]	0,539 [0,222; 1,311]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	35/283 (12,4)	48,657 [42,678; NA]	16/133 (12,0)	NA [NA; NA]	1,02 [0,54; 1,91]	1,014 [0,583; 1,765]	0,2 [-6,6; 6,9]	0,512 [0,272; 0,962]
Europa	47/395 (11,9)	NA [54,111; NA]	19/203 (9,4)	NA [NA; NA]	1,30 [0,74; 2,29]	1,262 [0,762; 2,091]	2,5 [-2,7; 7,6]	0,724 [0,415; 1,265]
Rest der Welt	9/125 (7,2)	NA [NA; NA]	9/62 (14,5)	NA [NA; NA]	0,43 [0,16; 1,15]	0,455 [0,183; 1,128]	-8,1 [-18,3; 2,0]	0,349 [0,132; 0,925]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	16/156 (10,3)	48,657 [39,425; NA]	7/83 (8,4)	NA [NA; NA]	1,28 [0,50; 3,27]	1,244 [0,535; 2,893]	2,0 [-5,6; 9,6]	0,819 [0,325; 2,067]
≥ 2	74/642 (11,5)	NA [58,875; NA]	37/314 (11,8)	NA [NA; NA]	0,97 [0,64; 1,48]	0,973 [0,670; 1,412]	-0,3 [-4,7; 4,0]	0,537 [0,354; 0,813]
Unbekannt	1/5 (20,0)	NA [10,645; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	70/621 (11,3)	NA [54,111; NA]	34/310 (11,0)	NA [NA; NA]	1,01 [0,65; 1,56]	1,009 [0,683; 1,489]	0,1 [-4,2; 4,4]	0,557 [0,362; 0,858]
1	21/182 (11,5)	NA [40,049; NA]	10/88 (11,4)	NA [NA; NA]	1,03 [0,46; 2,33]	1,026 [0,510; 2,063]	0,3 [-7,8; 8,4]	0,711 [0,324; 1,559]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	32/403 (7,9)	NA [NA; NA]	20/201 (10,0)	NA [NA; NA]	0,71 [0,39; 1,29]	0,736 [0,429; 1,262]	-2,7 [-7,6; 2,2]	0,494 [0,273; 0,893]
> Median	59/400 (14,8)	58,875 [48,657; NA]	24/197 (12,2)	NA [NA; NA]	1,27 [0,76; 2,11]	1,231 [0,791; 1,916]	2,8 [-3,0; 8,6]	0,605 [0,366; 1,001]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	70/574 (12,2)	NA [47,244; NA]	33/282 (11,7)	NA [NA; NA]	1,04 [0,67; 1,62]	1,036 [0,701; 1,531]	0,4 [-4,2; 5,0]	0,598 [0,388; 0,921]
> 6 Monate	21/229 (9,2)	58,875 [51,943; NA]	11/116 (9,5)	NA [NA; NA]	0,96 [0,45; 2,08]	0,968 [0,484; 1,936]	-0,3 [-6,8; 6,2]	0,545 [0,250; 1,189]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	11/81 (13,6)	NA [NA; NA]	2/39 (5,1)	NA [NA; NA]	2,73 [0,58; 12,81]	2,550 [0,571; 11,389]	7,9 [-2,3; 18,0]	1,748 [0,380; 8,035]
Nein	80/722 (11,1)	NA [54,111; NA]	42/359 (11,7)	NA [NA; NA]	0,94 [0,63; 1,40]	0,946 [0,666; 1,344]	-0,6 [-4,7; 3,4]	0,529 [0,356; 0,785]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	76/670 (11,3)	NA [58,875; NA]	39/334 (11,7)	NA [NA; NA]	0,97 [0,64; 1,46]	0,970 [0,675; 1,395]	-0,3 [-4,5; 3,8]	0,579 [0,387; 0,868]
N1	15/133 (11,3)	47,244 [47,244; NA]	5/64 (7,8)	NA [22,111; NA]	1,44 [0,50; 4,15]	1,397 [0,521; 3,744]	3,1 [-5,4; 11,6]	0,626 [0,215; 1,819]
Jegliche UE PT Pollakisurie, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	59/803 (7,3)	NA [55,425; NA]	34/398 (8,5)	NA [NA; NA]	0,84 [0,54; 1,31]	0,855 [0,569; 1,285]	-1,2 [-4,5; 2,1]	0,538 [0,345; 0,840]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	9/106 (8,5)	NA [53,749; NA]	3/43 (7,0)	NA [NA; NA]	1,50 [0,29; 7,60]	1,442 [0,325; 6,386]	2,2 [-5,9; 10,3]	0,593 [0,112; 3,149]
65- < 75	25/306 (8,2)	NA [51,943; NA]	15/168 (8,9)	NA [NA; NA]	0,93 [0,48; 1,83]	0,939 [0,511; 1,727]	-0,5 [-5,9; 4,8]	0,515 [0,260; 1,023]
≥ 75	25/391 (6,4)	NA [55,425; NA]	16/187 (8,6)	NA [NA; NA]	0,67 [0,34; 1,29]	0,685 [0,372; 1,264]	-2,7 [-7,4; 2,0]	0,483 [0,246; 0,949]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	45/522 (8,6)	NA [NA; NA]	24/273 (8,8)	NA [NA; NA]	0,98 [0,59; 1,65]	0,986 [0,614; 1,583]	-0,1 [-4,3; 4,0]	0,561 [0,332; 0,949]
Schwarz	3/48 (6,3)	NA [40,345; NA]	1/20 (5,0)	NA [NA; NA]	1,24 [0,13; 12,03]	1,238 [0,124; 12,324]	1,2 [-11,1; 13,5]	0,762 [0,069; 8,435]
Asiatischer Herkunft	2/92 (2,2)	NA [37,421; NA]	2/47 (4,3)	NA [NA; NA]	0,69 [0,08; 5,66]	0,690 [0,078; 6,127]	-1,1 [-7,4; 5,2]	0,331 [0,027; 4,122]
andere Herkunft	9/141 (6,4)	51,943 [NA; NA]	7/58 (12,1)	NA [NA; NA]	0,40 [0,13; 1,17]	0,434 [0,165; 1,140]	-7,1 [-16,3; 2,2]	0,328 [0,113; 0,953]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	27/283 (9,5)	NA [NA; NA]	11/133 (8,3)	NA [NA; NA]	1,15 [0,56; 2,39]	1,143 [0,583; 2,240]	1,2 [-4,7; 7,1]	0,740 [0,357; 1,535]
Europa	29/395 (7,3)	NA [55,425; NA]	20/203 (9,9)	NA [NA; NA]	0,70 [0,38; 1,27]	0,719 [0,418; 1,240]	-2,8 [-7,6; 2,0]	0,397 [0,213; 0,739]
Rest der Welt	3/125 (2,4)	NA [NA; NA]	3/62 (4,8)	NA [NA; NA]	0,44 [0,10; 1,99]	0,445 [0,100; 1,988]	-3,0 [-9,4; 3,4]	0,299 [0,056; 1,598]
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	4/156 (2,6)	NA [NA; NA]	5/83 (6,0)	NA [NA; NA]	0,44 [0,12; 1,65]	0,454 [0,131; 1,578]	-3,3 [-9,1; 2,4]	0,329 [0,084; 1,297]
≥ 2	54/642 (8,4)	NA [55,425; NA]	29/314 (9,2)	NA [NA; NA]	0,89 [0,56; 1,43]	0,902 [0,585; 1,391]	-0,9 [-4,8; 3,0]	0,554 [0,344; 0,892]
Unbekannt	1/5 (20,0)	NA [4,600; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	46/621 (7,4)	NA [53,749; NA]	24/310 (7,7)	NA [NA; NA]	0,95 [0,57; 1,59]	0,952 [0,590; 1,535]	-0,4 [-4,0; 3,2]	0,586 [0,349; 0,982]
1	13/182 (7,1)	NA [55,425; NA]	10/88 (11,4)	NA [NA; NA]	0,60 [0,26; 1,42]	0,625 [0,286; 1,367]	-4,4 [-12,2; 3,4]	0,360 [0,143; 0,903]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	20/403 (5,0)	NA [51,943; NA]	12/201 (6,0)	NA [NA; NA]	0,79 [0,37; 1,69]	0,803 [0,387; 1,664]	-1,1 [-5,0; 2,7]	0,630 [0,296; 1,339]
> Median	39/400 (9,8)	NA [55,425; NA]	22/197 (11,2)	NA [NA; NA]	0,88 [0,51; 1,53]	0,891 [0,545; 1,456]	-1,2 [-6,5; 4,1]	0,475 [0,271; 0,835]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	43/574 (7,5)	NA [55,425; NA]	22/282 (7,8)	NA [NA; NA]	0,95 [0,56; 1,62]	0,952 [0,579; 1,564]	-0,4 [-4,2; 3,4]	0,609 [0,356; 1,042]
>6 Monate	16/229 (7,0)	NA [51,943; NA]	12/116 (10,3)	NA [NA; NA]	0,65 [0,30; 1,43]	0,676 [0,330; 1,384]	-3,3 [-9,8; 3,1]	0,406 [0,181; 0,908]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	8/81 (9,9)	NA [NA; NA]	3/39 (7,7)	NA [NA; NA]	1,24 [0,32; 4,89]	1,233 [0,326; 4,671]	1,8 [-9,0; 12,5]	0,761 [0,190; 3,045]
Nein	51/722 (7,1)	NA [55,425; NA]	31/359 (8,6)	NA [NA; NA]	0,80 [0,50; 1,28]	0,819 [0,534; 1,256]	-1,6 [-5,0; 1,9]	0,516 [0,322; 0,826]
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	47/670 (7,0)	NA [55,425; NA]	29/334 (8,7)	NA [NA; NA]	0,79 [0,49; 1,29]	0,809 [0,519; 1,261]	-1,7 [-5,2; 1,9]	0,520 [0,320; 0,845]
N1	12/133 (9,0)	NA [NA; NA]	5/64 (7,8)	NA [NA; NA]	1,13 [0,38; 3,35]	1,122 [0,403; 3,124]	0,9 [-7,3; 9,1]	0,644 [0,211; 1,966]
Jegliche UE PT Nykturie, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	47/803 (5,9)	NA [58,908; NA]	30/398 (7,5)	NA [NA; NA]	0,76 [0,48; 1,23]	0,778 [0,499; 1,211]	-1,7 [-4,7; 1,4]	0,558 [0,347; 0,898]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	6/106 (5,7)	NA [47,606; NA]	3/43 (7,0)	NA [NA; NA]	1,25 [0,24; 6,47]	1,250 [0,231; 6,755]	1,1 [-6,8; 9,1]	0,663 [0,123; 3,590]
65- < 75	14/306 (4,6)	NA [NA; NA]	13/168 (7,7)	NA [NA; NA]	0,56 [0,26; 1,23]	0,584 [0,283; 1,207]	-3,3 [-8,0; 1,4]	0,419 [0,193; 0,909]
≥ 75	27/391 (6,9)	NA [58,908; NA]	14/187 (7,5)	NA [NA; NA]	0,89 [0,45; 1,73]	0,894 [0,480; 1,667]	-0,8 [-5,4; 3,8]	0,699 [0,356; 1,374]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	27/522 (5,2)	NA [NA; NA]	20/273 (7,3)	NA [NA; NA]	0,69 [0,38; 1,26]	0,708 [0,405; 1,238]	-2,1 [-5,8; 1,5]	0,465 [0,253; 0,854]
Schwarz	6/48 (12,5)	NA [36,370; NA]	2/20 (10,0)	NA [NA; NA]	1,38 [0,25; 7,69]	1,315 [0,297; 5,827]	3,2 [-13,1; 19,5]	1,284 [0,259; 6,371]
Asiatischer Herkunft	6/92 (6,5)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1)	NA [NA; NA]	[;]	[;]	6,3 [1,2; 11,4]	5,2E7 [0,000;]
andere Herkunft	8/141 (5,7)	58,908 [NA; NA]	7/58 (12,1)	NA [NA; NA]	0,42 [0,14; 1,24]	0,449 [0,162; 1,244]	-6,6 [-15,8; 2,6]	0,360 [0,123; 1,052]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	17/283 (6,0)	NA [NA; NA]	8/133 (6,0)	NA [NA; NA]	1,07 [0,44; 2,57]	1,062 [0,472; 2,390]	0,4 [-4,5; 5,2]	0,820 [0,348; 1,931]
Europa	22/395 (5,6)	NA [58,908; NA]	17/203 (8,4)	NA [NA; NA]	0,65 [0,34; 1,26]	0,671 [0,365; 1,235]	-2,8 [-7,2; 1,7]	0,457 [0,233; 0,895]
Rest der Welt	8/125 (6,4)	NA [38,275; NA]	5/62 (8,1)	NA [NA; NA]	0,89 [0,25; 3,10]	0,893 [0,273; 2,919]	-0,7 [-8,3; 6,9]	0,818 [0,236; 2,829]
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	8/156 (5,1)	NA [NA; NA]	4/83 (4,8)	NA [NA; NA]	1,14 [0,33; 3,96]	1,132 [0,353; 3,630]	0,6 [-5,1; 6,4]	0,928 [0,276; 3,113]
≥ 2	39/642 (6,1)	NA [58,908; NA]	26/314 (8,3)	NA [NA; NA]	0,72 [0,43; 1,20]	0,731 [0,453; 1,181]	-2,2 [-5,8; 1,3]	0,519 [0,309; 0,871]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	36/621 (5,8)	NA [58,908; NA]	22/310 (7,1)	NA [NA; NA]	0,81 [0,47; 1,40]	0,818 [0,490; 1,366]	-1,3 [-4,7; 2,1]	0,588 [0,339; 1,018]
1	11/182 (6,0)	NA [NA; NA]	8/88 (9,1)	NA [NA; NA]	0,64 [0,25; 1,64]	0,662 [0,279; 1,571]	-3,2 [-10,3; 4,0]	0,502 [0,193; 1,305]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	15/403 (3,7)	NA [NA; NA]	15/201 (7,5)	NA [NA; NA]	0,52 [0,25; 1,09]	0,541 [0,269; 1,090]	-3,3 [-7,4; 0,8]	0,491 [0,237; 1,017]
> Median	32/400 (8,0)	NA [58,908; NA]	15/197 (7,6)	NA [NA; NA]	1,05 [0,56; 1,97]	1,042 [0,586; 1,851]	0,3 [-4,3; 5,0]	0,637 [0,334; 1,214]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	32/574 (5,6)	NA [58,908; NA]	17/282 (6,0)	NA [NA; NA]	0,92 [0,50; 1,69]	0,924 [0,521; 1,636]	-0,5 [-3,8; 2,9]	0,631 [0,342; 1,165]
>6 Monate	15/229 (6,6)	NA [NA; NA]	13/116 (11,2)	NA [NA; NA]	0,56 [0,26; 1,21]	0,585 [0,287; 1,192]	-4,7 [-11,3; 2,0]	0,460 [0,215; 0,985]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	3/81 (3,7)	NA [38,275; NA]	3/39 (7,7)	NA [NA; NA]	0,46 [0,10; 2,21]	0,467 [0,091; 2,383]	-4,1 [-13,5; 5,4]	0,285 [0,047; 1,736]
Nein	44/722 (6,1)	NA [58,908; NA]	27/359 (7,5)	NA [NA; NA]	0,80 [0,49; 1,31]	0,812 [0,512; 1,289]	-1,4 [-4,6; 1,8]	0,588 [0,359; 0,965]
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	41/670 (6,1)	NA [NA; NA]	24/334 (7,2)	NA [NA; NA]	0,84 [0,50; 1,42]	0,853 [0,525; 1,387]	-1,1 [-4,4; 2,3]	0,647 [0,386; 1,084]
N1	6/133 (4,5)	58,908 [NA; NA]	6/64 (9,4)	NA [NA; NA]	0,46 [0,15; 1,45]	0,477 [0,155; 1,463]	-4,9 [-12,9; 3,2]	0,222 [0,060; 0,818]
Jegliche UE PT Harnretention, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	47/803 (5,9)	NA [NA; NA]	40/398 (10,1)	35,483 [35,220; NA]	0,55 [0,36; 0,86]	0,580 [0,386; 0,870]	-4,2 [-7,6; -0,8]	0,352 [0,226; 0,548]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	6/106 (5,7)	NA [NA; NA]	2/43 (4,7)	NA [17,478; NA]	2,51 [0,30; 21,24]	2,395 [0,313; 18,349]	3,4 [-3,1; 10,0]	0,927 [0,098; 8,727]
65- < 75	19/306 (6,2)	NA [NA; NA]	12/168 (7,1)	NA [NA; NA]	0,89 [0,41; 1,90]	0,897 [0,444; 1,811]	-0,7 [-5,4; 4,0]	0,615 [0,290; 1,301]
≥ 75	22/391 (5,6)	NA [NA; NA]	26/187 (13,9)	35,220 [35,220; NA]	0,37 [0,20; 0,67]	0,400 [0,229; 0,696]	-8,3 [-13,7; -2,8]	0,246 [0,133; 0,455]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	32/522 (6,1)	NA [NA; NA]	27/273 (9,9)	35,220 [35,220; NA]	0,59 [0,34; 1,00]	0,610 [0,373; 1,000]	-3,9 [-8,0; 0,2]	0,365 [0,214; 0,623]
Schwarz	4/48 (8,3)	NA [39,819; NA]	1/20 (5,0)	NA [NA; NA]	1,74 [0,18; 16,65]	1,678 [0,194; 14,509]	3,4 [-9,2; 16,1]	1,079 [0,112; 10,429]
Asiatischer Herkunft	5/92 (5,4)	NA [39,326; NA]	3/47 (6,4)	NA [NA; NA]	0,76 [0,17; 3,36]	0,773 [0,194; 3,083]	-1,6 [-10,4; 7,2]	0,599 [0,132; 2,711]
andere Herkunft	6/141 (4,3)	53,158 [NA; NA]	9/58 (15,5)	35,483 [29,372; NA]	0,25 [0,08; 0,73]	0,281 [0,106; 0,746]	-11,4 [-21,4; -1,3]	0,170 [0,056; 0,513]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	18/283 (6,4)	NA [NA; NA]	14/133 (10,5)	35,220 [NA; NA]	0,60 [0,29; 1,23]	0,617 [0,316; 1,206]	-4,0 [-10,1; 2,0]	0,415 [0,199; 0,863]
Europa	22/395 (5,6)	NA [NA; NA]	23/203 (11,3)	NA [35,483; NA]	0,47 [0,26; 0,87]	0,502 [0,288; 0,877]	-5,6 [-10,6; -0,7]	0,283 [0,153; 0,523]
Rest der Welt	7/125 (5,6)	NA [39,326; NA]	3/62 (4,8)	NA [NA; NA]	1,10 [0,27; 4,44]	1,093 [0,292; 4,092]	0,5 [-6,4; 7,3]	0,792 [0,193; 3,262]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	7/156 (4,5)	NA [39,819; NA]	8/83 (9,6)	NA [29,897; NA]	0,45 [0,16; 1,28]	0,474 [0,179; 1,258]	-5,1 [-12,3; 2,1]	0,258 [0,085; 0,784]
≥ 2	40/642 (6,2)	NA [NA; NA]	32/314 (10,2)	35,483 [35,220; NA]	0,58 [0,36; 0,95]	0,606 [0,388; 0,949]	-4,0 [-7,8; -0,2]	0,390 [0,240; 0,635]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	33/621 (5,3)	NA [NA; NA]	28/310 (9,0)	35,483 [35,220; NA]	0,55 [0,33; 0,94]	0,578 [0,355; 0,941]	-3,8 [-7,5; -0,2]	0,345 [0,203; 0,586]
1	14/182 (7,7)	NA [NA; NA]	12/88 (13,6)	NA [NA; NA]	0,53 [0,23; 1,20]	0,563 [0,268; 1,186]	-5,9 [-14,1; 2,3]	0,348 [0,153; 0,791]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	16/403 (4,0)	NA [NA; NA]	18/201 (9,0)	NA [NA; NA]	0,43 [0,21; 0,86]	0,450 [0,233; 0,869]	-4,9 [-9,3; -0,5]	0,332 [0,163; 0,678]
> Median	31/400 (7,8)	NA [NA; NA]	22/197 (11,2)	35,220 [29,897; 35,483]	0,67 [0,38; 1,20]	0,697 [0,415; 1,171]	-3,4 [-8,6; 1,8]	0,360 [0,203; 0,638]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	35/574 (6,1)	NA [NA; NA]	28/282 (9,9)	35,483 [35,220; NA]	0,59 [0,35; 0,99]	0,611 [0,379; 0,985]	-3,9 [-7,9; 0,1]	0,364 [0,217; 0,611]
> 6 Monate	12/229 (5,2)	NA [NA; NA]	12/116 (10,3)	NA [NA; NA]	0,48 [0,21; 1,10]	0,507 [0,234; 1,097]	-5,1 [-11,4; 1,2]	0,321 [0,136; 0,755]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	6/81 (7,4)	NA [NA; NA]	4/39 (10,3)	NA [29,897; NA]	0,69 [0,18; 2,56]	0,700 [0,199; 2,461]	-3,0 [-14,2; 8,1]	0,517 [0,143; 1,876]
Nein	41/722 (5,7)	NA [NA; NA]	36/359 (10,0)	35,483 [35,220; NA]	0,54 [0,34; 0,86]	0,566 [0,369; 0,870]	-4,3 [-7,9; -0,8]	0,333 [0,208; 0,535]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	40/670 (6,0)	NA [NA; NA]	37/334 (11,1)	35,483 [35,220; NA]	0,51 [0,32; 0,81]	0,538 [0,351; 0,826]	-5,1 [-8,9; -1,3]	0,336 [0,211; 0,535]
N1	7/133 (5,3)	NA [39,819; NA]	3/64 (4,7)	NA [NA; NA]	1,09 [0,27; 4,33]	1,087 [0,279; 4,240]	0,4 [-6,1; 6,9]	0,548 [0,125; 2,398]
Jegliche UE PT Hydronephrose, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	27/803 (3,4)	NA [58,908; NA]	22/398 (5,5)	NA [NA; NA]	0,59 [0,33; 1,06]	0,609 [0,352; 1,054]	-2,2 [-4,7; 0,4]	0,355 [0,195; 0,644]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	3/106 (2,8)	NA [51,811; NA]	1/43 (2,3)	NA [NA; NA]	1,40 [0,13; 14,48]	1,379 [0,141; 13,446]	0,9 [-4,7; 6,4]	0,866 [0,078; 9,601]
65- < 75	15/306 (4,9)	NA [58,908; NA]	7/168 (4,2)	NA [NA; NA]	1,17 [0,47; 2,93]	1,164 [0,485; 2,796]	0,7 [-3,2; 4,6]	0,624 [0,243; 1,607]
≥ 75	9/391 (2,3)	NA [58,513; NA]	14/187 (7,5)	NA [NA; NA]	0,32 [0,14; 0,76]	0,342 [0,154; 0,762]	-4,8 [-8,9; -0,8]	0,230 [0,095; 0,557]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	17/522 (3,3)	NA [58,513; NA]	17/273 (6,2)	NA [NA; NA]	0,52 [0,26; 1,03]	0,532 [0,277; 1,022]	-2,9 [-6,2; 0,3]	0,287 [0,139; 0,596]
Schwarz	0/48 (0,0)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Asiatischer Herkunft	7/92 (7,6)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5)	NA [NA; NA]	0,93 [0,26; 3,32]	0,932 [0,298; 2,910]	-0,6 [-10,9; 9,6]	0,715 [0,200; 2,559]
andere Herkunft	3/141 (2,1)	NA [42,316; NA]	1/58 (1,7)	NA [NA; NA]	1,33 [0,13; 13,25]	1,322 [0,138; 12,625]	0,5 [-3,6; 4,7]	0,488 [0,040; 5,884]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	5/283 (1,8)	58,908 [58,908; NA]	7/133 (5,3)	NA [NA; NA]	0,32 [0,10; 1,04]	0,333 [0,107; 1,038]	-3,5 [-7,6; 0,6]	0,210 [0,061; 0,732]
Europa	14/395 (3,5)	NA [58,513; NA]	10/203 (4,9)	NA [NA; NA]	0,73 [0,32; 1,67]	0,736 [0,330; 1,643]	-1,3 [-4,8; 2,2]	0,404 [0,170; 0,964]
Rest der Welt	8/125 (6,4)	NA [NA; NA]	5/62 (8,1)	NA [NA; NA]	0,78 [0,24; 2,51]	0,795 [0,276; 2,291]	-1,7 [-9,9; 6,5]	0,601 [0,191; 1,889]
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	4/156 (2,6)	NA [NA; NA]	4/83 (4,8)	NA [NA; NA]	0,51 [0,13; 2,04]	0,523 [0,140; 1,955]	-2,4 [-7,8; 3,0]	0,301 [0,070; 1,294]
≥ 2	23/642 (3,6)	NA [58,513; NA]	18/314 (5,7)	NA [NA; NA]	0,62 [0,33; 1,16]	0,630 [0,345; 1,150]	-2,1 [-5,0; 0,8]	0,363 [0,188; 0,701]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	20/621 (3,2)	NA [58,513; NA]	17/310 (5,5)	NA [NA; NA]	0,57 [0,29; 1,11]	0,585 [0,312; 1,097]	-2,3 [-5,2; 0,6]	0,322 [0,160; 0,648]
1	7/182 (3,8)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7)	NA [NA; NA]	0,65 [0,20; 2,12]	0,662 [0,213; 2,058]	-1,9 [-7,6; 3,7]	0,492 [0,154; 1,570]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	9/403 (2,2)	NA [51,811; NA]	8/201 (4,0)	NA [NA; NA]	0,55 [0,21; 1,44]	0,561 [0,222; 1,417]	-1,8 [-4,9; 1,3]	0,337 [0,120; 0,945]
> Median	18/400 (4,5)	NA [58,908; NA]	14/197 (7,1)	NA [NA; NA]	0,62 [0,30; 1,28]	0,634 [0,317; 1,268]	-2,6 [-6,7; 1,5]	0,340 [0,160; 0,720]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	20/574 (3,5)	NA [58,513; NA]	19/282 (6,7)	NA [NA; NA]	0,50 [0,26; 0,96]	0,520 [0,282; 0,956]	-3,2 [-6,5; 0,0]	0,304 [0,156; 0,593]
>6 Monate	7/229 (3,1)	NA [51,811; NA]	3/116 (2,6)	NA [NA; NA]	1,19 [0,30; 4,65]	1,182 [0,310; 4,506]	0,5 [-3,2; 4,1]	0,680 [0,165; 2,800]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	0/81 (0,0)	NA [NA; NA]	1/39 (2,6)	NA [NA; NA]	NE	NE	-2,5 [-7,5; 2,4]	NE
Nein	27/722 (3,7)	NA [58,908; NA]	21/359 (5,8)	NA [NA; NA]	0,62 [0,35; 1,12]	0,638 [0,366; 1,112]	-2,1 [-4,9; 0,7]	0,376 [0,205; 0,687]
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	25/670 (3,7)	NA [58,908; NA]	18/334 (5,4)	NA [NA; NA]	0,68 [0,36; 1,26]	0,690 [0,383; 1,245]	-1,7 [-4,5; 1,1]	0,394 [0,207; 0,750]
N1	2/133 (1,5)	NA [NA; NA]	4/64 (6,3)	NA [NA; NA]	0,24 [0,04; 1,32]	0,246 [0,046; 1,313]	-4,7 [-11,0; 1,6]	0,170 [0,029; 0,983]
Jegliche UE PT Harndrang, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	12/398 (3,0)	NA [NA; NA]	0,78 [0,37; 1,62]	0,781 [0,380; 1,602]	-0,7 [-2,6; 1,3]	0,427 [0,194; 0,936]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	3/106 (2,8)	NA [NA; NA]	1/43 (2,3)	NA [NA; NA]	[:]	[:]	2,8 [-0,4; 6,1]	1,1E7 [0,000;]
65- < 75	8/306 (2,6)	NA [55,031; NA]	3/168 (1,8)	NA [NA; NA]	1,44 [0,38; 5,50]	1,436 [0,386; 5,340]	0,8 [-1,9; 3,5]	0,670 [0,154; 2,915]
≥ 75	8/391 (2,0)	NA [51,910; NA]	8/187 (4,3)	NA [NA; NA]	0,45 [0,17; 1,20]	0,454 [0,176; 1,172]	-2,4 [-5,7; 0,9]	0,267 [0,087; 0,823]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	12/522 (2,3)	NA [NA; NA]	7/273 (2,6)	NA [NA; NA]	0,87 [0,34; 2,20]	0,870 [0,352; 2,148]	-0,3 [-2,6; 2,0]	0,521 [0,195; 1,398]
Schwarz	2/48 (4,2)	51,910 [40,345; 51,910]	1/20 (5,0)	NA [NA; NA]	0,87 [0,07; 10,41]	0,877 [0,087; 8,881]	-0,6 [-11,9; 10,6]	0,000 [0,000;]
Asiatischer Herkunft	2/92 (2,2)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	2,2 [-0,9; 5,2]	NE
andere Herkunft	3/141 (2,1)	52,862 [NA; NA]	4/58 (6,9)	NA [NA; NA]	0,24 [0,05; 1,27]	0,243 [0,054; 1,083]	-5,5 [-12,6; 1,6]	0,000 [0,000;]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	8/283 (2,8)	55,031 [55,031; NA]	5/133 (3,8)	NA [NA; NA]	0,67 [0,21; 2,12]	0,673 [0,209; 2,163]	-1,2 [-5,0; 2,5]	0,371 [0,110; 1,252]
Europa	8/395 (2,0)	NA [NA; NA]	6/203 (3,0)	NA [NA; NA]	0,61 [0,20; 1,82]	0,614 [0,210; 1,790]	-1,1 [-3,8; 1,5]	0,258 [0,070; 0,949]
Rest der Welt	3/125 (2,4)	NA [NA; NA]	1/62 (1,6)	NA [25,791; NA]	1,45 [0,14; 14,65]	1,430 [0,155; 13,173]	0,7 [-3,5; 4,9]	1,025 [0,101; 10,430]
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	1/156 (0,6)	NA [55,031; NA]	3/83 (3,6)	NA [NA; NA]	0,18 [0,02; 2,03]	0,180 [0,016; 1,998]	-2,8 [-6,9; 1,3]	0,000 [0,000;]
≥ 2	17/642 (2,6)	NA [NA; NA]	9/314 (2,9)	NA [NA; NA]	0,91 [0,40; 2,07]	0,915 [0,410; 2,039]	-0,2 [-2,5; 2,0]	0,537 [0,226; 1,272]
Unbekannt	1/5 (20,0)	NA [4,600; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	12/621 (1,9)	NA [NA; NA]	7/310 (2,3)	NA [NA; NA]	0,84 [0,33; 2,18]	0,845 [0,330; 2,164]	-0,3 [-2,3; 1,6]	0,565 [0,215; 1,488]
1	7/182 (3,8)	NA [51,910; NA]	5/88 (5,7)	NA [NA; NA]	0,69 [0,21; 2,23]	0,701 [0,225; 2,189]	-1,7 [-7,3; 4,0]	0,254 [0,059; 1,103]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	5/403 (1,2)	NA [NA; NA]	9/201 (4,5)	NA [NA; NA]	0,28 [0,09; 0,84]	0,280 [0,090; 0,870]	-3,1 [-6,2; -0,1]	0,223 [0,073; 0,680]
> Median	14/400 (3,5)	NA [55,031; NA]	3/197 (1,5)	NA [NA; NA]	2,20 [0,62; 7,74]	2,152 [0,626; 7,400]	1,8 [-0,7; 4,3]	1,007 [0,263; 3,861]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	14/574 (2,4)	NA [55,425; NA]	6/282 (2,1)	NA [NA; NA]	1,14 [0,43; 3,00]	1,137 [0,439; 2,944]	0,3 [-1,8; 2,4]	0,665 [0,242; 1,822]
>6 Monate	5/229 (2,2)	NA [51,910; NA]	6/116 (5,2)	NA [NA; NA]	0,41 [0,12; 1,37]	0,421 [0,130; 1,364]	-3,0 [-7,5; 1,5]	0,182 [0,044; 0,757]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	1/81 (1,2)	NA [NA; NA]	2/39 (5,1)	NA [NA; NA]	0,20 [0,02; 2,41]	0,200 [0,014; 2,774]	-4,1 [-11,3; 3,2]	0,183 [0,016; 2,039]
Nein	18/722 (2,5)	NA [NA; NA]	10/359 (2,8)	NA [NA; NA]	0,89 [0,41; 1,96]	0,897 [0,417; 1,929]	-0,3 [-2,3; 1,8]	0,477 [0,206; 1,106]
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	16/670 (2,4)	NA [NA; NA]	10/334 (3,0)	NA [NA; NA]	0,79 [0,36; 1,77]	0,798 [0,365; 1,744]	-0,6 [-2,8; 1,6]	0,448 [0,191; 1,051]
N1	3/133 (2,3)	55,031[NA; NA]	2/64 (3,1)	NA [NA; NA]	0,70 [0,11; 4,23]	0,697 [0,112; 4,326]	-0,9 [-5,9; 4,0]	0,323 [0,042; 2,467]
Jegliche UE PT Harnfluss vermindert, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	4/803 (0,5)	NA [NA; NA]	7/398 (1,8)	NA [NA; NA]	0,28 [0,08; 0,96]	0,285 [0,084; 0,969]	-1,3 [-2,6; 0,1]	0,160 [0,040; 0,634]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
≥ 2								
Unbekannt								
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
1								
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> Median								
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Nein								
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
N1								
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

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

Tabelle (Anhang) 31: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Ausschlag, Pruritus, Ausschlag makulo-papulös, Alopezie, Ausschlag generalisiert

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE PT Ausschlag, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	95/803 (11,8)	NA [NA; NA]	14/398 (3,5)	NA [NA; NA]	3,68 [2,07; 6,53]	3,367 [1,945; 5,830]	8,3 [5,4; 11,2]	2,938 [1,671; 5,165]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	10/106 (9,4)	NA [NA; NA]	2/43 (4,7)	NA [NA; NA]	2,11 [0,44; 10,24]	1,989 [0,455; 8,706]	4,7 [-3,8; 13,3]	1,505 [0,314; 7,208]
65- < 75	39/306 (12,7)	NA [NA; NA]	4/168 (2,4)	NA [NA; NA]	5,71 [2,05; 15,90]	5,157 [1,934; 13,756]	10,3 [5,9; 14,8]	4,503 [1,595; 12,712]
≥ 75	46/391 (11,8)	NA [NA; NA]	8/187 (4,3)	NA [NA; NA]	2,89 [1,33; 6,28]	2,665 [1,281; 5,544]	7,2 [2,9; 11,5]	2,584 [1,215; 5,497]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	62/522 (11,9)	NA [NA; NA]	13/273 (4,8)	NA [NA; NA]	2,71 [1,46; 5,02]	2,507 [1,400; 4,487]	7,1 [3,4; 10,9]	2,139 [1,168; 3,917]
Schwarz	4/48 (8,3)	NA [NA; NA]	1/20 (5,0)	NA [NA; NA]	1,82 [0,19; 17,31]	1,757 [0,208; 14,844]	3,8 [-9,0; 16,6]	1,544 [0,172; 13,866]
Asiatischer Herkunft	14/92 (15,2)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	15,0 [7,5; 22,5]	NE
andere Herkunft	15/141 (10,6)	NA [NA; NA]	0/58 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	10,8 [5,5; 16,1]	NE
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	39/283 (13,8)	NA [NA; NA]	3/133 (2,3)	NA [NA; NA]	6,94 [2,10; 22,98]	6,110 [1,921; 19,435]	11,5 [6,8; 16,3]	5,091 [1,560; 16,608]
Europa	38/395 (9,6)	NA [NA; NA]	7/203 (3,4)	NA [NA; NA]	2,97 [1,31; 6,77]	2,807 [1,266; 6,223]	6,2 [2,3; 10,1]	2,382 [1,058; 5,364]
Rest der Welt	18/125 (14,4)	NA [NA; NA]	4/62 (6,5)	NA [NA; NA]	2,27 [0,73; 7,05]	2,089 [0,755; 5,779]	7,5 [-1,4; 16,4]	2,216 [0,742; 6,619]

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

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	18/156 (11,5)	NA [NA; NA]	3/83 (3,6)	NA [NA; NA]	4,04 [1,11; 14,62]	3,511 [1,056;11,676]	8,6 [2,3; 15,0]	2,934 [0,850;10,121]
≥ 2	76/642 (11,8)	NA [NA; NA]	11/314 (3,5)	NA [NA; NA]	3,67 [1,93; 7,00]	3,383 [1,822; 6,282]	8,3 [5,1; 11,6]	2,911 [1,541; 5,500]
Unbekannt	1/5 (20,0)	NA [0,559; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	80/621 (12,9)	NA [NA; NA]	12/310 (3,9)	NA [NA; NA]	3,68 [1,97; 6,84]	3,342 [1,852; 6,033]	9,1 [5,7; 12,5]	2,860 [1,552; 5,268]
1	15/182 (8,2)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3)	NA [NA; NA]	3,55 [0,82; 15,31]	3,304 [0,850;12,844]	5,8 [0,6; 11,0]	3,133[0,696;14,095]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	50/403 (12,4)	NA [NA; NA]	7/201 (3,5)	NA [NA; NA]	3,90 [1,74; 8,76]	3,535 [1,639; 7,626]	8,9 [4,7; 13,0]	3,292 [1,481; 7,317]
> Median	45/400 (11,3)	NA [NA; NA]	7/197 (3,6)	NA [NA; NA]	3,32 [1,47; 7,49]	3,091 [1,413; 6,764]	7,5 [3,4; 11,5]	2,575 [1,151; 5,762]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	69/574 (12,0)	60/574 (10,5)	NA [NA; NA]	10/282 (3,5)	NA [NA; NA]	3,16 [1,59; 6,28]	2,944 [1,528; 5,671]	6,9 [3,6; 10,2]
>6 Monate	39/229 (17,0)	35/229 (15,3)	NA [NA; NA]	4/116 (3,4)	NA [NA; NA]	5,05 [1,75; 14,58]	4,437 [1,614;12,196]	11,8 [6,1; 17,6]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	10/81 (12,3)	NA [42,743; NA]	1/39 (2,6)	NA [22,571; NA]	5,16 [0,65; 41,10]	4,800 [0,618;37,275]	9,6 [0,9; 18,4]	3,186 [0,395;25,669]
Nein	85/722 (11,8)	NA [NA; NA]	13/359 (3,6)	NA [NA; NA]	3,56 [1,96; 6,47]	3,257 [1,843; 5,759]	8,2 [5,1; 11,2]	2,918 [1,624; 5,244]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	77/670 (11,5)	NA [NA; NA]	13/334 (3,9)	NA [NA; NA]	3,21 [1,76; 5,87]	2,958 [1,668; 5,244]	7,6 [4,4; 10,8]	2,674 [1,481; 4,825]
N1	18/133 (13,5)	NA [42,743; NA]	1/64 (1,6)	NA [NA; NA]	9,70 [1,27; 73,78]	8,657 [1,170;64,027]	11,9 [5,3; 18,5]	6,306 [0,834;47,699]
Jegliche UE PT Pruritus, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	55/803 (6,8)	NA [NA; NA]	6/398 (1,5)	NA [NA; NA]	4,76 [2,03; 11,16]	4,555 [1,973;10,514]	5,4 [3,2; 7,5]	3,961 [1,698; 9,238]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	5/106 (4,7)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	5,4 [1,0; 9,7]	NE
65- < 75	16/306 (5,2)	NA [NA; NA]	3/168 (1,8)	NA [NA; NA]	3,09 [0,89; 10,65]	2,962 [0,889; 9,865]	3,6 [0,3; 6,8]	2,534 [0,732; 8,770]
≥ 75	34/391 (8,7)	NA [NA; NA]	3/187 (1,6)	NA [NA; NA]	5,58 [1,63; 19,04]	5,335 [1,636;17,394]	6,9 [3,6; 10,3]	5,046 [1,539;16,542]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	34/522 (6,5)	NA [NA; NA]	3/273 (1,1)	NA [NA; NA]	6,27 [1,91; 20,53]	5,944 [1,848;19,126]	5,5 [3,0; 7,9]	4,752 [1,448;15,591]
Schwarz	5/48 (10,4)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	11,1 [1,8; 20,3]	NE
Asiatischer Herkunft	5/92 (5,4)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3)	NA [NA; NA]	2,46 [0,29; 21,21]	2,407 [0,295;19,667]	3,3 [-3,3; 9,8]	1,620 [0,179;14,679]
andere Herkunft	11/141 (7,8)	NA [NA; NA]	1/58 (1,7)	NA [NA; NA]	4,86 [0,61; 38,82]	4,607 [0,587;36,171]	6,2 [0,5; 11,8]	4,446 [0,573;34,503]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	23/283 (8,1)	NA [NA; NA]	0/133 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	8,4 [5,1; 11,6]	NE
Europa	25/395 (6,3)	NA [NA; NA]	3/203 (1,5)	NA [NA; NA]	4,47 [1,33; 15,05]	4,229 [1,285; 13,914]	4,8 [1,9; 7,7]	3,754 [1,128; 12,495]
Rest der Welt	7/125 (5,6)	NA [NA; NA]	3/62 (4,8)	NA [NA; NA]	1,65 [0,33; 8,33]	1,576 [0,367; 6,757]	2,0 [-4,0; 8,1]	1,169 [0,231; 5,911]
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	12/156 (7,7)	NA [NA; NA]	1/83 (1,2)	NA [NA; NA]	8,98 [1,04; 77,41]	7,485 [0,952; 58,834]	7,1 [2,3; 11,9]	6,140 [0,793; 47,563]
≥ 2	43/642 (6,7)	NA [NA; NA]	5/314 (1,6)	NA [NA; NA]	4,36 [1,71; 11,14]	4,207 [1,677; 10,556]	5,1 [2,7; 7,5]	3,678 [1,449; 9,335]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	44/621 (7,1)	NA [NA; NA]	6/310 (1,9)	NA [NA; NA]	3,72 [1,57; 8,82]	3,568 [1,552; 8,204]	5,1 [2,5; 7,7]	3,056 [1,294; 7,214]
1	11/182 (6,0)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	6,1 [2,6; 9,7]	NE
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	31/403 (7,7)	NA [NA; NA]	3/201 (1,5)	NA [NA; NA]	5,95 [1,70; 20,85]	5,614 [1,629; 19,353]	6,3 [3,2; 9,4]	5,130 [1,545; 17,036]
> Median	24/400 (6,0)	NA [NA; NA]	3/197 (1,5)	NA [NA; NA]	4,13 [1,24; 13,73]	4,041 [1,211; 13,484]	4,6 [1,6; 7,5]	3,401 [1,018; 11,366]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	34/574 (5,9)	NA [NA; NA]	4/282 (1,4)	NA [NA; NA]	4,36 [1,53; 12,42]	4,177 [1,493;11,689]	4,5 [2,1; 6,9]	3,211 [1,131; 9,118]
>6 Monate	21/229 (9,2)	NA [NA; NA]	2/116 (1,7)	NA [NA; NA]	5,54 [1,26; 24,36]	5,315 [1,260;22,418]	7,5 [3,0; 11,9]	5,492 [1,286;23,447]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	6/81 (7,4)	NA [NA; NA]	2/39 (5,1)	NA [NA; NA]	1,46 [0,29; 7,43]	1,450 [0,292; 7,196]	2,3 [-6,9; 11,4]	1,276 [0,252; 6,476]
Nein	49/722 (6,8)	NA [NA; NA]	4/359 (1,1)	NA [NA; NA]	6,48 [2,32; 18,10]	6,105 [2,222;16,774]	5,7 [3,6; 7,8]	5,300 [1,905;14,744]
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	48/670 (7,2)	NA [NA; NA]	5/334 (1,5)	NA [NA; NA]	5,05 [2,00; 12,77]	4,794 [1,926;11,934]	5,7 [3,3; 8,0]	4,381 [1,740;11,034]
N1	7/133 (5,3)	NA [NA; NA]	1/64 (1,6)	NA [NA; NA]	3,36 [0,39; 29,21]	3,356 [0,404;27,894]	3,6 [-1,3; 8,5]	1,893 [0,219;16,376]
Jegliche UE PT Ausschlag makulo papulös, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	44/803 (5,5)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5)	NA [NA; NA]	11,57 [2,79; 48,03]	10,971 [2,669;45,100]	5,0 [3,3; 6,7]	10,410 [2,521;42,977]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	4/106 (3,8)	NA [NA; NA]	1/43 (2,3)	NA [NA; NA]	1,68 [0,19; 14,92]	1,654 [0,203;13,478]	1,6 [-4,5; 7,7]	1,362 [0,149;12,420]
65- < 75	11/306 (3,6)	NA [NA; NA]	1/168 (0,6)	NA [NA; NA]	6,74 [0,82; 55,45]	6,546 [0,766;55,903]	3,0 [0,7; 5,4]	5,505 [0,704;43,043]
≥ 75	29/391 (7,4)	NA [45,700; NA]	0/187 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	7,5 [4,8; 10,1]	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	26/522 (5,0)	NA [NA; NA]	2/273 (0,7)	NA [NA; NA]	7,51 [1,75; 32,11]	7,068 [1,687;29,625]	4,4 [2,2; 6,5]	6,682 [1,581;28,250]
Schwarz	2/48 (4,2)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	2,2 [-2,1; 6,6]	NE
Asiatischer Herkunft	9/92 (9,8)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	11,3 [4,8; 17,8]	NE
andere Herkunft	7/141 (5,0)	NA [NA; NA]	0/58 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	3,9 [0,6; 7,2]	NE
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	14/283 (4,9)	NA [NA; NA]	2/133 (1,5)	NA [NA; NA]	3,39 [0,74; 15,40]	3,254 [0,733;14,452]	3,3 [0,1; 6,6]	3,267 [0,739;14,443]
Europa	16/395 (4,1)	NA [NA; NA]	0/203 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	4,0 [2,1; 5,9]	NE
Rest der Welt	14/125 (11,2)	NA [NA; NA]	0/62 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	11,3 [5,7; 16,9]	NE
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	5/156 (3,2)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	3,6 [0,7; 6,5]	NE
≥ 2	39/642 (6,1)	NA [NA; NA]	2/314 (0,6)	NA [NA; NA]	10,07 [2,43; 41,80]	9,561 [2,331;39,223]	5,5 [3,4; 7,5]	9,228 [2,225;38,271]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	37/621 (6,0)	NA [NA; NA]	2/310 (0,6)	NA [NA; NA]	9,99 [2,38; 41,90]	9,434 [2,276;39,103]	5,4 [3,3; 7,5]	8,914 [2,146;37,033]
1	7/182 (3,8)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	3,6 [0,8; 6,4]	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	24/403 (6,0)	NA [NA; NA]	2/201 (1,0)	NA [NA; NA]	6,38 [1,48; 27,43]	6,090 [1,428;25,975]	5,0 [2,3; 7,7]	5,697 [1,339;24,232]
> Median	20/400 (5,0)	NA [NA; NA]	0/197 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	5,0 [2,9; 7,2]	NE
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	31/574 (5,4)	NA [NA; NA]	1/282 (0,4)	NA [NA; NA]	16,08 [2,19;118,19]	15,302 [2,098;111,60]	5,1 [3,1; 7,0]	14,605 [1,992;107,10]
>6 Monate	13/229 (5,7)	NA [NA; NA]	1/116 (0,9)	NA [NA; NA]	6,96 [0,90; 54,07]	6,598 [0,874;49,814]	4,8 [1,4; 8,3]	6,223 [0,809;47,868]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	3/81 (3,7)	NA [NA; NA]	0/39 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	3,8 [-0,4; 8,0]	NE
Nein	41/722 (5,7)	NA [NA; NA]	2/359 (0,6)	NA [NA; NA]	10,77 [2,59; 44,83]	10,220 [2,481;42,097]	5,1 [3,3; 7,0]	9,669 [2,336;40,031]
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	36/670 (5,4)	NA [NA; NA]	2/334 (0,6)	NA [NA; NA]	9,47 [2,26; 39,67]	8,995 [2,177;37,160]	4,8 [2,9; 6,7]	8,762 [2,107;36,430]
N1	8/133 (6,0)	NA [NA; NA]	0/64 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	6,1 [2,0; 10,2]	NE
Jegliche UE PT Alopezie, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	29/803 (3,6)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	4,95 [1,50; 16,34]	4,812 [1,474;15,714]	2,9 [1,3; 4,4]	4,579 [1,394;15,045]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	6/106 (5,7)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	5,9 [1,3; 10,5]	NE
65- < 75	6/306 (2,0)	NA [NA; NA]	1/168 (0,6)	NA [NA; NA]	3,55 [0,40; 31,78]	3,511 [0,376;32,818]	1,4 [-0,5; 3,3]	2,909 [0,348;24,293]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
≥ 75	17/391 (4,3)	NA [NA; NA]	2/187 (1,1)	NA [NA; NA]	4,28 [0,96; 18,99]	4,174 [0,932;18,703]	3,3 [0,8; 5,8]	4,068 [0,938;17,635]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	21/522 (4,0)	NA [NA; NA]	3/273 (1,1)	NA [NA; NA]	3,84 [1,14; 12,98]	3,733 [1,119;12,448]	3,0 [0,9; 5,1]	3,514 [1,046;11,799]
Schwarz	2/48 (4,2)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	4,4 [-1,6; 10,5]	NE
Asiatischer Herkunft	4/92 (4,3)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	4,3 [0,0; 8,5]	NE
andere Herkunft	2/141 (1,4)	NA [NA; NA]	0/58 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	1,5 [-0,5; 3,6]	NE
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	13/283 (4,6)	NA [NA; NA]	1/133 (0,8)	NA [NA; NA]	6,25 [0,83; 46,95]	6,042 [0,835;43,743]	3,9 [1,0; 6,8]	5,804 [0,757;44,485]
Europa	9/395 (2,3)	NA [NA; NA]	2/203 (1,0)	NA [NA; NA]	2,29 [0,49; 10,68]	2,261 [0,492;10,389]	1,3 [-0,8; 3,3]	2,014 [0,433; 9,369]
Rest der Welt	7/125 (5,6)	NA [NA; NA]	0/62 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	5,6 [1,5; 9,6]	NE
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	8/156 (5,1)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	5,2 [1,7; 8,6]	NE
≥ 2	21/642 (3,3)	NA [NA; NA]	3/314 (1,0)	NA [NA; NA]	3,52 [1,04; 11,88]	3,438 [1,035;11,422]	2,3 [0,6; 4,1]	3,262 [0,971;10,952]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	23/621 (3,7)	NA [NA; NA]	3/310 (1,0)	NA [NA; NA]	3,94 [1,17; 13,22]	3,839 [1,157;12,737]	2,7 [0,9; 4,6]	3,555 [1,066;11,849]
1	6/182 (3,3)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	3,0 [0,5; 5,6]	NE
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	14/403 (3,5)	NA [NA; NA]	2/201 (1,0)	NA [NA; NA]	3,42 [0,77; 15,16]	3,344 [0,772;14,487]	2,4 [0,1; 4,7]	3,335 [0,755;14,736]
> Median	15/400 (3,8)	NA [NA; NA]	1/197 (0,5)	NA [NA; NA]	7,34 [0,99; 54,41]	7,058 [1,007;49,449]	3,3 [1,1; 5,4]	6,637 [0,874;50,373]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	21/574 (3,7)	NA [NA; NA]	2/282 (0,7)	NA [NA; NA]	5,33 [1,24; 22,84]	5,184 [1,223;21,976]	3,0 [1,1; 4,8]	4,841 [1,134;20,671]
>6 Monate	8/229 (3,5)	NA [NA; NA]	1/116 (0,9)	NA [NA; NA]	4,19 [0,52; 33,93]	4,061 [0,514;32,064]	2,6 [-0,3; 5,5]	4,050 [0,506;32,403]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	3/81 (3,7)	NA [NA; NA]	0/39 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	3,8 [-0,4; 8,0]	NE
Nein	26/722 (3,6)	NA [NA; NA]	3/359 (0,8)	NA [NA; NA]	4,43 [1,33; 14,74]	4,312 [1,313;14,166]	2,8 [1,1; 4,4]	4,080 [1,234;13,492]
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	24/670 (3,6)	NA [NA; NA]	3/334 (0,9)	NA [NA; NA]	4,10 [1,23; 13,71]	3,992 [1,211;13,161]	2,7 [1,0; 4,4]	3,884 [1,169;12,906]
N1	5/133 (3,8)	NA [NA; NA]	0/64 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	3,8 [0,5; 7,1]	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE PT Ausschlag generalisiert, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	19/803 (2,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	9,49 [1,28; 70,46]	9,369 [1,257;69,840]	2,1 [0,9; 3,3]	9,365 [1,254;69,952]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	12/522 (2,3)	NA [NA; NA]	1/273 (0,4)	NA [NA; NA]	6,41 [0,84; 48,81]	6,334 [0,840;47,782]	2,0 [0,5; 3,5]	6,313 [0,820;48,577]
Schwarz	0/48 (0,0)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Asiatischer Herkunft	6/92 (6,5)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	5,3 [0,6; 10,0]	NE
andere Herkunft	1/141 (0,7)	NA [NA; NA]	0/58 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	0,7 [-0,7; 2,1]	NE
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	7/156 (4,5)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	4,7 [1,3; 8,0]	NE
≥ 2	12/642 (1,9)	NA [NA; NA]	1/314 (0,3)	NA [NA; NA]	5,78 [0,75; 44,60]	5,725 [0,733;44,722]	1,5 [0,3; 2,7]	5,877 [0,764;45,217]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	14/621 (2,3)	NA [NA; NA]	1/310 (0,3)	NA [NA; NA]	6,99 [0,94; 52,03]	6,932 [0,931;51,615]	1,9 [0,6; 3,3]	7,061 [0,927;53,769]
1	5/182 (2,7)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	2,7 [0,3; 5,1]	NE
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	11/403 (2,7)	NA [NA; NA]	1/201 (0,5)	NA [NA; NA]	4,99 [0,65; 38,39]	4,936 [0,652;37,348]	2,0 [0,2; 3,9]	5,147 [0,657;40,309]
> Median	8/400 (2,0)	NA [NA; NA]	0/197 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	1,9 [0,6; 3,3]	NE
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	11/574 (1,9)	NA [NA; NA]	1/282 (0,4)	NA [NA; NA]	5,40 [0,70; 41,98]	5,341 [0,687;41,549]	1,5 [0,2; 2,9]	5,280 [0,681;40,944]
>6 Monate	8/229 (3,5)	NA [NA; NA]	0/116 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	3,5 [1,1; 5,9]	NE
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	3/81 (3,7)	NA [NA; NA]	0/39 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	3,6 [-0,5; 7,6]	NE
Nein	16/722 (2,2)	NA [NA; NA]	1/359 (0,3)	NA [NA; NA]	8,07 [1,08; 60,52]	7,975 [1,065;59,703]	1,9 [0,7; 3,2]	8,083 [1,072;60,945]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	16/670 (2,4)	NA [NA; NA]	1/334 (0,3)	NA [NA; NA]	8,09 [1,08; 60,53]	7,989 [1,068;59,755]	2,1 [0,8; 3,4]	8,066 [1,070;60,821]
N1	3/133 (2,3)	NA [NA; NA]	0/64 (0,0)	NA [NA; NA]	NE	NE	2,1 [-0,3; 4,6]	NE
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle (Anhang) 32: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Jegliche UE, Hitzewallung, Aortenstenose

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE PT Hitzewallungen, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	122/803 (15,2)	NA [NA; NA]	34/398 (8,5)	NA [NA; NA]	1,93 [1,29; 2,88]	1,78 [1,24; 2,55]	6,70 [3,00; 10,40]	1,63 [1,11; 2,39]
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	28/106 (26,4)	NA [NA; NA]	6/43 (14,0)	NA [NA; NA]	1,86 [0,71; 4,88]	1,70 [0,72; 3,99]	9,70 [-4,00; 23,40]	1,47 [0,60; 3,64]
65- < 75	47/306 (15,4)	NA [NA; NA]	20/168 (11,9)	NA [NA; NA]	1,31 [0,74; 2,30]	1,26 [0,77; 2,07]	3,10 [-3,30; 9,50]	1,04 [0,61; 1,77]
≥ 75	47/391 (12,0)	NA [NA; NA]	8/187 (4,3)	NA [NA; NA]	3,01 [1,38; 6,57]	2,74 [1,32; 5,71]	7,40 [3,10; 11,80]	2,69 [1,27; 5,70]
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	84/522 (16,1)	NA [NA; NA]	28/273 (10,3)	NA [NA; NA]	1,70 [1,08; 2,70]	1,58 [1,06; 2,37]	5,90 [1,20; 10,70]	1,46 [0,95; 2,25]
Schwarz	7/48 (14,6)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	16,90 [6,10; 27,80]	NA [NA; NA]
Asiatischer Herkunft	7/92 (7,6)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3)	NA [NA; NA]	1,73 [0,35; 8,68]	1,67 [0,37; 7,62]	3,10 [-5,20; 11,40]	1,65 [0,34; 8,00]
andere Herkunft	24/141 (17,0)	44,12 [44,12; NA]	4/58 (6,9)	NA [NA; NA]	2,55 [0,85; 7,66]	2,28 [0,85; 6,11]	9,20 [0,10; 18,30]	2,00 [0,68; 5,93]
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	49/283 (17,3)	NA [NA; NA]	11/133 (8,3)	NA [NA; NA]	2,36 [1,18; 4,72]	2,12 [1,13; 3,95]	9,20 [2,70; 15,60]	2,04 [1,06; 3,94]
Europa	61/395 (15,4)	NA [NA; NA]	18/203 (8,9)	NA [NA; NA]	1,95 [1,11; 3,42]	1,77 [1,08; 2,90]	6,80 [1,60; 12,10]	1,50 [0,88; 2,56]
Rest der Welt	12/125 (9,6)	NA [NA; NA]	5/62 (8,1)	NA [NA; NA]	1,16 [0,39; 3,46]	1,14 [0,42; 3,09]	1,20 [-7,50; 9,90]	1,09 [0,38; 3,13]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	21/156 (13,5)	NA [NA; NA]	9/83 (10,8)	NA [NA; NA]	1,26 [0,55; 2,88]	1,23 [0,60; 2,52]	2,50 [-6,20; 11,20]	1,19 [0,54; 2,62]
≥ 2	99/642 (15,4)	NA [NA; NA]	25/314 (8,0)	NA [NA; NA]	2,12 [1,34; 3,36]	1,95 [1,28; 2,95]	7,50 [3,40; 11,60]	1,76 [1,13; 2,75]
Unbekannt	2/5 (40,0)	NA [0,95; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	98/621 (15,8)	NA [NA; NA]	30/310 (9,7)	NA [NA; NA]	1,75 [1,13; 2,70]	1,63 [1,10; 2,40]	6,00 [1,70; 10,40]	1,47 [0,97; 2,21]
1	24/182 (13,2)	NA [NA; NA]	4/88 (4,5)	NA [NA; NA]	2,82 [0,94; 8,47]	2,52 [0,93; 6,83]	7,40 [0,90; 14,00]	2,40 [0,83; 6,98]
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	68/403 (16,9)	NA [NA; NA]	18/201 (9,0)	NA [NA; NA]	2,02 [1,16; 3,52]	1,84 [1,13; 3,01]	7,60 [2,20; 13,00]	1,77 [1,05; 2,99]
> Median	54/400 (13,5)	NA [NA; NA]	16/197 (8,1)	NA [NA; NA]	1,72 [0,95; 3,10]	1,62 [0,95; 2,77]	5,10 [0,00; 10,10]	1,36 [0,77; 2,40]
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	86/574 (15,0)	NA [NA; NA]	24/282 (8,5)	NA [NA; NA]	1,91 [1,18; 3,09]	1,76 [1,15; 2,70]	6,50 [2,10; 10,80]	1,59 [1,01; 2,50]
> 6 Monate	36/229 (15,7)	NA [NA; NA]	10/116 (8,6)	NA [NA; NA]	1,96 [0,94; 4,07]	1,82 [0,93; 3,56]	7,10 [0,10; 14,10]	1,73 [0,85; 3,50]
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	12/81 (14,8)	NA [NA; NA]	1/39 (2,6)	NA [NA; NA]	6,37 [0,85; 47,89]	5,90 [0,78; 44,78]	12,40 [3,10; 21,80]	5,67 [0,73; 43,85]
Nein	110/722 (15,2)	NA [NA; NA]	33/359 (9,2)	NA [NA; NA]	1,78 [1,18; 2,69]	1,66 [1,15; 2,39]	6,00 [2,10; 10,00]	1,51 [1,02; 2,23]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	96/670 (14,3)	NA [NA; NA]	25/334 (7,5)	NA [NA; NA]	2,06 [1,30; 3,27]	1,92 [1,26; 2,92]	6,80 [3,00; 10,70]	1,75 [1,13; 2,73]
N1	26/133 (19,5)	NA [36,76; NA]	9/64 (14,1)	NA [NA; NA]	1,51 [0,66; 3,47]	1,41 [0,70; 2,82]	5,70 [-5,10; 16,50]	1,28 [0,59; 2,75]
Jegliche UE, PT Aortenstenose, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
Jegliche UE, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
Jegliche UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
≥ 2								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Unbekannt								
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
1								
Jegliche UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> Median								
Jegliche UE, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Nein								
Jegliche UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
N1								
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

3.2. SUE

Tabelle (Anhang) 33: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT SUE, Harnretention

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
SUE PT Harnretention, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	13/803 (1,6)	NA [NA; NA]	19/398 (4,8)	NA [35,25; NA]	0,33 [0,16; 0,68]	0,34 [0,17; 0,68]	-3,10 [-5,40; -0,90]	0,20 [0,09; 0,41]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Alter								
< 65	1/106 (0,9)	NA [NA; NA]	1/43 (2,3)	NA [17,48; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,90 [-0,90; 2,80]	NA [NA; NA]
65- < 75	6/306 (2,0)	NA [NA; NA]	7/168 (4,2)	NA [NA; NA]	0,49 [0,16; 1,46]	0,50 [0,18; 1,40]	-2,10 [-5,60; 1,30]	0,34 [0,11; 1,04]
≥ 75	6/391 (1,5)	NA [NA; NA]	11/187 (5,9)	35,48 [35,25; NA]	0,26 [0,10; 0,71]	0,27 [0,10; 0,72]	-4,30 [-7,90; -0,70]	0,15 [0,05; 0,43]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	9/522 (1,7)	NA [NA; NA]	11/273 (4,0)	35,25 [35,25; NA]	0,41 [0,17; 1,00]	0,42 [0,18; 1,00]	-2,40 [-5,00; 0,20]	0,21 [0,08; 0,56]
Schwarz	1/48 (2,1)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,20 [-2,10; 6,60]	NA [NA; NA]
Asiatischer Herkunft	0/92 (0,0)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-2,30 [-6,70; 2,10]	NA [NA; NA]
andere Herkunft	3/141 (2,1)	NA [NA; NA]	7/58 (12,1)	35,48 [29,37; NA]	0,16 [0,04; 0,66]	0,18 [0,05; 0,69]	-9,90 [-18,60; -1,10]	0,12 [0,03; 0,49]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Region								
Nordamerika	3/283 (1,1)	NA [NA; NA]	5/133 (3,8)	35,25 [35,25; NA]	0,29 [0,07; 1,16]	0,30 [0,08; 1,14]	-2,70 [-6,30; 0,80]	0,14 [0,03; 0,64]
Europa	9/395 (2,3)	NA [NA; NA]	13/203 (6,4)	NA [35,48; NA]	0,35 [0,15; 0,83]	0,36 [0,16; 0,83]	-4,10 [-7,80; -0,40]	0,22 [0,09; 0,54]
Rest der Welt	1/125 (0,8)	NA [NA; NA]	1/62 (1,6)	NA [NA; NA]	0,47 [0,03; 7,76]	0,48 [0,03; 7,39]	-0,90 [-4,50; 2,70]	0,23 [0,01; 4,85]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	3/156 (1,9)	NA [NA; NA]	2/83 (2,4)	NA [NA; NA]	0,81 [0,13; 4,86]	0,81 [0,15; 4,53]	-0,50 [-4,50; 3,50]	0,34 [0,05; 2,23]
≥ 2	10/642 (1,6)	NA [NA; NA]	17/314 (5,4)	35,48 [35,25; NA]	0,28 [0,13; 0,61]	0,29 [0,13; 0,62]	-3,90 [-6,50; -1,20]	0,16 [0,07; 0,38]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	10/621 (1,6)	NA [NA; NA]	16/310 (5,2)	35,48 [35,25; NA]	0,31 [0,14; 0,69]	0,32 [0,15; 0,69]	-3,50 [-6,20; -0,80]	0,17 [0,07; 0,38]
1	3/182 (1,6)	NA [NA; NA]	3/88 (3,4)	NA [NA; NA]	0,48 [0,09; 2,56]	0,49 [0,08; 2,88]	-1,60 [-5,70; 2,50]	0,39 [0,07; 2,10]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	4/403 (1,0)	NA [NA; NA]	6/201 (3,0)	NA [NA; NA]	0,36 [0,10; 1,30]	0,37 [0,10; 1,32]	-1,80 [-4,30; 0,70]	0,31 [0,08; 1,17]
> Median	9/400 (2,3)	NA [NA; NA]	13/197 (6,6)	35,48 [35,25; NA]	0,31 [0,13; 0,75]	0,33 [0,14; 0,76]	-4,50 [-8,30; -0,70]	0,16 [0,07; 0,39]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	8/574 (1,4)	NA [NA; NA]	13/282 (4,6)	35,48 [35,25; NA]	0,29 [0,12; 0,72]	0,30 [0,13; 0,72]	-3,20 [-5,80; -0,60]	0,15 [0,06; 0,37]
> 6 Monate	5/229 (2,2)	NA [NA; NA]	6/116 (5,2)	NA [NA; NA]	0,41 [0,12; 1,36]	0,42 [0,13; 1,36]	-3,00 [-7,40; 1,50]	0,34 [0,10; 1,13]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	1/81 (1,2)	NA [NA; NA]	1/39 (2,6)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 7,38]	0,50 [0,03; 7,99]	-1,30 [-6,80; 4,30]	0,25 [0,01; 5,59]
Nein	12/722 (1,7)	NA [NA; NA]	18/359 (5,0)	NA [35,25; NA]	0,32 [0,15; 0,67]	0,33 [0,16; 0,68]	-3,30 [-5,80; -0,90]	0,19 [0,09; 0,41]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	11/670 (1,6)	NA [NA; NA]	17/334 (5,1)	NA [35,25; NA]	0,31 [0,14; 0,67]	0,32 [0,15; 0,68]	-3,40 [-6,00; -0,90]	0,18 [0,08; 0,41]
N1	2/133 (1,5)	NA [NA; NA]	2/64 (3,1)	NA [NA; NA]	0,49 [0,07; 3,43]	0,49 [0,07; 3,48]	-1,60 [-6,30; 3,20]	0,30 [0,04; 2,38]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

3.3. Schwere UE (CTCAE ≥ 3)Tabelle (Anhang) 34: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Schwere UE (CTCAE ≥ 3), Hydronephrose, Harnretention, Harnwegsobstruktion, Nierenversagen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) PT Hydronephrose, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	17/803 (2,1)	NA [NA; NA]	12/398 (3,0)	NA [NA; NA]	0,70 [0,33; 1,47]	0,70 [0,34; 1,45]	-0,90 [-2,80; 1,10]	0,37 [0,17; 0,82]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Alter								
< 65	1/106 (0,9)	NA [51,81; NA]	0/43 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,10 [-0,90; 3,10]	NA [NA; NA]
65- < 75	11/306 (3,6)	NA [58,91; NA]	4/168 (2,4)	NA [NA; NA]	1,41 [0,44; 4,49]	1,40 [0,46; 4,27]	1,00 [-2,20; 4,10]	0,72 [0,22; 2,36]
≥ 75	5/391 (1,3)	NA [NA; NA]	8/187 (4,3)	NA [NA; NA]	0,32 [0,10; 0,99]	0,33 [0,11; 0,98]	-2,80 [-5,90; 0,30]	0,20 [0,06; 0,69]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Abstammung								
Weiß	11/522 (2,1)	NA [58,91; NA]	10/273 (3,7)	NA [NA; NA]	0,57 [0,24; 1,36]	0,58 [0,25; 1,34]	-1,50 [-4,10; 1,00]	0,28 [0,11; 0,73]
Schwarz	0/48 (0,0)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Asiatischer Herkunft	4/92 (4,3)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3)	NA [NA; NA]	1,13 [0,20; 6,19]	1,12 [0,22; 5,74]	0,50 [-7,10; 8,20]	0,51 [0,07; 3,67]
andere Herkunft	2/141 (1,4)	NA [NA; NA]	0/58 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,50 [-0,60; 3,50]	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Region								
Nordamerika	3/283 (1,1)	58,91 [58,91; NA]	3/133 (2,3)	NA [NA; NA]	0,44 [0,08; 2,26]	0,45 [0,09; 2,26]	-1,30 [-4,00; 1,50]	0,25 [0,04; 1,54]
Europa	9/395 (2,3)	NA [NA; NA]	7/203 (3,4)	NA [NA; NA]	0,67 [0,24; 1,84]	0,68 [0,25; 1,81]	-1,10 [-4,00; 1,80]	0,38 [0,14; 1,06]
Rest der Welt	5/125 (4,0)	NA [NA; NA]	2/62 (3,2)	NA [NA; NA]	1,27 [0,24; 6,69]	1,26 [0,25; 6,39]	0,90 [-4,90; 6,60]	0,67 [0,12; 3,89]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	3/156 (1,9)	NA [NA; NA]	2/83 (2,4)	NA [NA; NA]	0,80 [0,14; 4,66]	0,80 [0,14; 4,39]	-0,50 [-4,60; 3,50]	0,44 [0,07; 2,85]
≥ 2	14/642 (2,2)	NA [58,91; NA]	10/314 (3,2)	NA [NA; NA]	0,68 [0,30; 1,56]	0,69 [0,31; 1,53]	-1,00 [-3,20; 1,30]	0,36 [0,15; 0,86]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	14/621 (2,3)	NA [58,91; NA]	8/310 (2,6)	NA [NA; NA]	0,87 [0,36; 2,10]	0,87 [0,37; 2,05]	-0,30 [-2,40; 1,80]	0,47 [0,19; 1,18]
1	3/182 (1,6)	NA [NA; NA]	4/88 (4,5)	NA [NA; NA]	0,35 [0,08; 1,62]	0,36 [0,08; 1,58]	-2,90 [-7,70; 1,90]	0,19 [0,03; 1,04]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	4/403 (1,0)	NA [51,81; NA]	5/201 (2,5)	NA [NA; NA]	0,39 [0,10; 1,49]	0,40 [0,11; 1,47]	-1,50 [-3,90; 0,90]	0,22 [0,05; 0,95]
> Median	13/400 (3,3)	NA [58,91; NA]	7/197 (3,6)	NA [NA; NA]	0,91 [0,35; 2,35]	0,91 [0,36; 2,31]	-0,30 [-3,40; 2,80]	0,47 [0,18; 1,26]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	13/574 (2,3)	NA [58,91; NA]	11/282 (3,9)	NA [NA; NA]	0,57 [0,25; 1,30]	0,58 [0,27; 1,28]	-1,60 [-4,20; 0,90]	0,34 [0,15; 0,80]
>6 Monate	4/229 (1,7)	NA [51,81; NA]	1/116 (0,9)	NA [NA; NA]	2,05 [0,23; 18,50]	2,03 [0,23; 17,98]	0,90 [-1,50; 3,30]	0,70 [0,06; 8,05]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	0/81 (0,0)	NA [NA; NA]	0/39 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Nein	17/722 (2,4)	NA [NA; NA]	12/359 (3,3)	NA [NA; NA]	0,70 [0,33; 1,47]	0,70 [0,34; 1,45]	-1,00 [-3,20; 1,20]	0,37 [0,17; 0,82]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	16/670 (2,4)	NA [NA; NA]	10/334 (3,0)	NA [NA; NA]	0,79 [0,35; 1,76]	0,79 [0,36; 1,73]	-0,60 [-2,80; 1,50]	0,45 [0,19; 1,02]
N1	1/133 (0,8)	NA [NA; NA]	2/64 (3,1)	NA [NA; NA]	0,25 [0,02; 2,74]	0,25 [0,02; 2,70]	-2,30 [-6,90; 2,20]	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Harnretention, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	12/803 (1,5)	NA [NA; NA]	13/398 (3,3)	NA [35,48; NA]	0,45 [0,21; 1,00]	0,46 [0,21; 1,00]	-1,80 [-3,70; 0,20]	0,22 [0,09; 0,54]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Alter								
< 65	0/106 (0,0)	NA [NA; NA]	1/43 (2,3)	NA [17,48; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; 0,00]	NA [NA; NA]
65- < 75	6/306 (2,0)	NA [53,16; NA]	5/168 (3,0)	NA [NA; NA]	0,69 [0,21; 2,24]	0,69 [0,23; 2,12]	-0,90 [-4,00; 2,10]	0,41 [0,12; 1,47]
≥ 75	6/391 (1,5)	NA [NA; NA]	7/187 (3,7)	NA [35,48; NA]	0,39 [0,13; 1,18]	0,40 [0,13; 1,19]	-2,30 [-5,30; 0,70]	0,20 [0,06; 0,68]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Abstammung								
Weiß	7/522 (1,3)	NA [NA; NA]	5/273 (1,8)	NA [NA; NA]	0,71 [0,23; 2,18]	0,71 [0,24; 2,13]	-0,60 [-2,50; 1,40]	0,44 [0,13; 1,50]
Schwarz	1/48 (2,1)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,20 [-2,10; 6,50]	NA [NA; NA]
Asiatischer Herkunft	1/92 (1,1)	NA [39,33; NA]	0/47 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,80 [-1,10; 2,70]	NA [NA; NA]
andere Herkunft	3/141 (2,1)	53,16 [NA; NA]	8/58 (13,8)	35,48 [29,37; NA]	0,14 [0,04; 0,54]	0,15 [0,04; 0,56]	-11,90 [-21,20; -2,60]	0,07 [0,01; 0,33]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Region								
Nordamerika	5/283 (1,8)	NA [NA; NA]	2/133 (1,5)	NA [NA; NA]	1,21 [0,24; 6,06]	1,21 [0,26; 5,73]	0,30 [-2,40; 3,00]	0,85 [0,15; 4,82]
Europa	6/395 (1,5)	NA [NA; NA]	11/203 (5,4)	NA [35,48; NA]	0,27 [0,10; 0,74]	0,28 [0,10; 0,75]	-3,90 [-7,20; -0,60]	0,13 [0,04; 0,39]
Rest der Welt	1/125 (0,8)	NA [39,33; NA]	0/62 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,80 [-0,80; 2,40]	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	2/156 (1,3)	NA [NA; NA]	2/83 (2,4)	NA [30,39; NA]	0,54 [0,08; 3,63]	0,55 [0,09; 3,42]	-1,20 [-5,00; 2,70]	0,38 [0,05; 3,17]
≥ 2	10/642 (1,6)	NA [NA; NA]	11/314 (3,5)	NA [35,48; NA]	0,43 [0,18; 1,03]	0,44 [0,19; 1,03]	-2,00 [-4,20; 0,30]	0,21 [0,08; 0,58]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	7/621 (1,1)	NA [NA; NA]	11/310 (3,5)	NA [35,48; NA]	0,32 [0,12; 0,82]	0,33 [0,13; 0,82]	-2,40 [-4,70; -0,20]	0,10 [0,03; 0,33]
1	5/182 (2,7)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3)	NA [NA; NA]	1,21 [0,21; 6,92]	1,20 [0,21; 6,80]	0,40 [-3,40; 4,30]	1,06 [0,20; 5,74]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	4/403 (1,0)	NA [NA; NA]	3/201 (1,5)	NA [NA; NA]	0,76 [0,17; 3,40]	0,76 [0,17; 3,38]	-0,30 [-2,30; 1,60]	0,43 [0,07; 2,75]
> Median	8/400 (2,0)	NA [NA; NA]	10/197 (5,1)	NA [35,48; NA]	0,37 [0,14; 0,96]	0,39 [0,16; 0,96]	-3,20 [-6,50; 0,20]	0,17 [0,06; 0,46]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	6/574 (1,0)	NA [NA; NA]	8/282 (2,8)	NA [35,48; NA]	0,36 [0,13; 1,06]	0,37 [0,13; 1,06]	-1,80 [-3,90; 0,30]	0,14 [0,04; 0,48]
>6 Monate	6/229 (2,6)	NA [NA; NA]	5/116 (4,3)	NA [NA; NA]	0,60 [0,18; 1,99]	0,61 [0,19; 1,96]	-1,70 [-5,90; 2,60]	0,38 [0,11; 1,36]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	1/81 (1,2)	NA [NA; NA]	2/39 (5,1)	NA [30,39; NA]	0,25 [0,02; 2,55]	0,25 [0,02; 2,76]	-3,80 [-11,20; 3,60]	NA [NA; NA]
Nein	11/722 (1,5)	NA [NA; NA]	11/359 (3,1)	NA [35,48; NA]	0,49 [0,21; 1,15]	0,50 [0,22; 1,14]	-1,50 [-3,50; 0,50]	0,26 [0,10; 0,65]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	11/670 (1,6)	NA [NA; NA]	11/334 (3,3)	NA [35,48; NA]	0,49 [0,21; 1,15]	0,50 [0,22; 1,14]	-1,60 [-3,80; 0,50]	0,23 [0,09; 0,59]
N1	1/133 (0,8)	NA [NA; NA]	2/64 (3,1)	NA [NA; NA]	0,24 [0,02; 2,52]	0,24 [0,02; 2,69]	-2,30 [-6,80; 2,20]	0,19 [0,02; 2,29]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Harnwegsobstruktion, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	7/803 (0,9)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3)	NA [NA; NA]	0,69 [0,22; 2,19]	0,69 [0,22; 2,17]	-0,40 [-1,70; 0,90]	0,20 [0,05; 0,89]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
≥ 2								
Unbekannt								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	7/621 (1,1)	NA [NA; NA]	5/310 (1,6)	NA [NA; NA]	0,70 [0,22; 2,21]	0,70 [0,23; 2,16]	-0,50 [-2,10; 1,20]	0,20 [0,05; 0,87]
1	0/182 (0,0)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> Median								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	0/81 (0,0)	NA [NA; NA]	0/39 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Nein	7/722 (1,0)	NA [NA; NA]	5/359 (1,4)	NA [NA; NA]	0,69 [0,22; 2,19]	0,69 [0,22; 2,17]	-0,40 [-1,80; 1,00]	0,20 [0,05; 0,89]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
N1								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Nierenversagen, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
≥ 2								
Unbekannt								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
1								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
\leq Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
$>$ Median								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> 6 Monate								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Nein								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
N1								
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle (Anhang) 35: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabellen der signifikanten PT Schwere UE (CTCAE ≥ 3), Akutes Koronarsyndrom

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Akutes Koronarsyndrom, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
≥ 2								
Unbekannt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
1								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
\leq Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
$>$ Median								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> 6 Monate								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Nein								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
N1								
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

4. Detailtabellen UE von speziellem Interesse**4.1. Jegliche UE**

Tabelle (Anhang) 36: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Jegliche UE – Krampfanfälle

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Krampfanfälle, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
Krampfanfälle, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								
Krampfanfälle, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
Krampfanfälle, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Krampfanfälle, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
≥ 2								
Unbekannt								
Krampfanfälle, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
1								
Krampfanfälle, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> Median								
Krampfanfälle, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								
Krampfanfälle, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Nein								
Krampfanfälle, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
N1								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Tabelle (Anhang) 37: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Jegliche UE – Hautausschlag

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hautausschlag, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	208/803 (25,9)	NA [NA; NA]	23/398 (5,8)	NA [NA; NA]	5,69 [3,63; 8,92]	4,49 [2,97; 6,79]	20,10 [16,30; 23,90]	4,26 [2,77; 6,56]
Hautausschlag, Subgruppe: Alter								
< 65	25/106 (23,6)	NA [NA; NA]	4/43 (9,3)	NA [NA; NA]	2,92 [0,94; 9,02]	2,47 [0,91; 6,71]	13,90 [1,80; 26,00]	1,94 [0,66; 5,71]
65- < 75	67/306 (21,9)	NA [NA; NA]	7/168 (4,2)	NA [NA; NA]	6,44 [2,90; 14,30]	5,25 [2,49; 11,08]	17,90 [12,30; 23,50]	4,77 [2,17; 10,45]
≥ 75	116/391 (29,7)	NA [39,88; NA]	12/187 (6,4)	NA [NA; NA]	6,13 [3,28; 11,47]	4,58 [2,59; 8,10]	23,00 [17,30; 28,80]	4,93 [2,72; 8,94]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hautausschlag, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	134/522 (25,7)	NA [NA; NA]	18/273 (6,6)	NA [NA; NA]	4,95 [2,95; 8,31]	3,93 [2,45; 6,29]	19,20 [14,40; 24,00]	3,71 [2,26; 6,08]
Schwarz	8/48 (16,7)	NA [NA; NA]	1/20 (5,0)	NA [NA; NA]	3,47 [0,40; 30,43]	3,08 [0,41; 23,33]	10,50 [-3,90; 24,80]	2,77 [0,34; 22,59]
Asiatischer Herkunft	36/92 (39,1)	34,46 [20,17; NA]	1/47 (2,1)	NA [NA; NA]	22,71 [3,34; 154,27]	16,33 [2,33; 114,35]	35,40 [24,20; 46,60]	18,64 [2,53; 137,12]
andere Herkunft	30/141 (21,3)	NA [NA; NA]	3/58 (5,2)	NA [NA; NA]	4,47 [1,29; 15,49]	3,75 [1,19; 11,85]	14,40 [5,60; 23,30]	3,37 [1,02; 11,14]
Hautausschlag, Subgruppe: Region								
Nordamerika	79/283 (27,9)	NA [42,74; NA]	5/133 (3,8)	NA [NA; NA]	9,99 [3,92; 25,47]	7,47 [3,08; 18,10]	24,20 [18,00; 30,30]	7,08 [2,86; 17,55]
Europa	80/395 (20,3)	NA [NA; NA]	13/203 (6,4)	NA [NA; NA]	3,70 [2,01; 6,83]	3,17 [1,80; 5,57]	13,80 [8,60; 19,10]	2,82 [1,56; 5,09]
Rest der Welt	49/125 (39,2)	39,88 [26,18; NA]	5/62 (8,1)	NA [NA; NA]	7,91 [2,78; 22,49]	4,47 [1,93; 10,36]	29,70 [19,00; 40,40]	5,09 [2,02; 12,84]
Hautausschlag, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	41/156 (26,3)	NA [NA; NA]	4/83 (4,8)	NA [NA; NA]	7,71 [2,61; 22,82]	5,74 [2,10; 15,63]	22,10 [13,80; 30,30]	5,42 [1,93; 15,24]
≥ 2	165/642 (25,7)	NA [NA; NA]	19/314 (6,1)	NA [NA; NA]	5,33 [3,25; 8,76]	4,24 [2,69; 6,69]	19,60 [15,30; 23,90]	4,02 [2,50; 6,48]
Unbekannt	2/5 (40,0)	NA [0,56; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Hautausschlag, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	166/621 (26,7)	NA [NA; NA]	19/310 (6,1)	NA [NA; NA]	5,60 [3,40; 9,22]	4,38 [2,77; 6,90]	20,60 [16,20; 25,00]	4,04 [2,51; 6,52]
1	42/182 (23,1)	NA [NA; NA]	4/88 (4,5)	NA [NA; NA]	6,05 [2,13; 17,20]	4,89 [1,86; 12,88]	18,50 [10,90; 26,20]	5,18 [1,83; 14,65]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hautausschlag, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	103/403 (25,6)	NA [42,74; NA]	13/201 (6,5)	NA [NA; NA]	4,83 [2,64; 8,84]	3,89 [2,24; 6,77]	18,80 [13,30; 24,30]	3,79 [2,12; 6,77]
> Median	105/400 (26,3)	NA [NA; NA]	10/197 (5,1)	NA [NA; NA]	6,57 [3,35; 12,88]	5,14 [2,75; 9,63]	21,10 [15,80; 26,40]	4,66 [2,43; 8,95]
Hautausschlag, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	139/574 (24,2)	NA [NA; NA]	16/282 (5,7)	NA [NA; NA]	5,28 [3,08; 9,06]	4,27 [2,59; 7,02]	18,50 [14,10; 22,90]	3,96 [2,35; 6,65]
>6 Monate	69/229 (30,1)	NA [42,74; NA]	7/116 (6,0)	NA [NA; NA]	6,73 [2,98; 15,21]	5,00 [2,37; 10,53]	24,10 [16,80; 31,50]	4,96 [2,27; 10,82]
Hautausschlag, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	25/81 (30,9)	42,74 [34,46; NA]	1/39 (2,6)	NA [22,57; NA]	16,02 [2,15; 119,56]	12,10 [1,67; 87,78]	28,20 [16,90; 39,50]	11,19 [1,51; 83,08]
Nein	183/722 (25,3)	NA [NA; NA]	22/359 (6,1)	NA [NA; NA]	5,23 [3,29; 8,31]	4,14 [2,71; 6,33]	19,20 [15,20; 23,30]	3,95 [2,53; 6,15]
Hautausschlag, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	172/670 (25,7)	NA [NA; NA]	21/334 (6,3)	NA [NA; NA]	5,15 [3,21; 8,27]	4,09 [2,65; 6,31]	19,40 [15,20; 23,60]	3,98 [2,53; 6,27]
N1	36/133 (27,1)	NA [42,74; NA]	2/64 (3,1)	NA [NA; NA]	11,50 [2,66; 49,72]	8,65 [2,14; 34,97]	23,80 [15,10; 32,50]	7,19 [1,72; 30,07]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle (Anhang) 38: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Jegliche UE – Stürze

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Stürze, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	176/803 (21,9)	51,71 [44,19; NA]	38/398 (9,5)	NA [NA; NA]	2,68 [1,84; 3,90]	2,31 [1,66; 3,21]	12,40 [8,40; 16,50]	1,50 [1,05; 2,15]
Stürze, Subgruppe: Alter								
< 65	21/106 (19,8)	51,71 [41,89; NA]	1/43 (2,3)	NA [NA; NA]	11,34 [1,38; 92,89]	8,95 [1,21; 66,42]	18,40 [9,30; 27,40]	3,07 [0,40; 23,45]
65- < 75	54/306 (17,6)	55,33 [44,19; NA]	10/168 (6,0)	NA [NA; NA]	3,35 [1,66; 6,77]	2,97 [1,55; 5,68]	11,70 [6,10; 17,40]	1,65 [0,81; 3,35]
≥ 75	101/391 (25,8)	41,73 [35,52; NA]	27/187 (14,4)	NA [32,26; NA]	2,05 [1,29; 3,27]	1,78 [1,21; 2,63]	11,40 [4,70; 18,10]	1,44 [0,94; 2,22]
Stürze, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	125/522 (23,9)	51,71 [42,45; NA]	27/273 (9,9)	NA [32,26; NA]	2,86 [1,83; 4,48]	2,42 [1,64; 3,58]	14,00 [8,90; 19,10]	1,45 [0,95; 2,23]
Schwarz	8/48 (16,7)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0)	NA [NA; NA]	1,87 [0,36; 9,74]	1,72 [0,40; 7,43]	7,20 [-10,10; 24,50]	1,59 [0,33; 7,56]
Asiatischer Herkunft	4/92 (4,3)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5)	NA [NA; NA]	0,65 [0,14; 3,08]	0,67 [0,15; 2,86]	-2,30 [-10,80; 6,30]	0,32 [0,05; 1,91]
andere Herkunft	39/141 (27,7)	43,60 [34,66; 55,33]	5/58 (8,6)	NA [NA; NA]	4,28 [1,55; 11,80]	3,31 [1,36; 8,02]	19,60 [9,20; 30,10]	2,10 [0,81; 5,43]
Stürze, Subgruppe: Region								
Nordamerika	71/283 (25,1)	44,72 [32,76; NA]	16/133 (12,0)	NA [NA; NA]	2,51 [1,39; 4,55]	2,13 [1,28; 3,56]	13,30 [5,80; 20,80]	1,43 [0,82; 2,49]
Europa	93/395 (23,5)	46,72 [42,45; NA]	16/203 (7,9)	NA [NA; NA]	3,65 [2,08; 6,40]	3,02 [1,83; 5,00]	15,90 [10,30; 21,50]	1,83 [1,06; 3,15]
Rest der Welt	12/125 (9,6)	NA [51,71; NA]	6/62 (9,7)	NA [32,26; NA]	1,12 [0,38; 3,34]	1,11 [0,40; 3,09]	1,00 [-7,80; 9,70]	0,86 [0,29; 2,60]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Stürze, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	34/156 (21,8)	42,45 [35,05; NA]	7/83 (8,4)	NA [32,26; NA]	3,26 [1,34; 7,90]	2,67 [1,24; 5,73]	13,80 [5,10; 22,50]	1,73 [0,75; 4,00]
≥ 2	142/642 (22,1)	55,33 [44,19; NA]	31/314 (9,9)	NA [NA; NA]	2,59 [1,71; 3,92]	2,25 [1,56; 3,23]	12,30 [7,70; 16,90]	1,49 [1,00; 2,21]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Stürze, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	119/621 (19,2)	55,95 [44,72; NA]	22/310 (7,1)	NA [NA; NA]	3,14 [1,94; 5,09]	2,72 [1,76; 4,19]	12,20 [7,90; 16,40]	1,67 [1,05; 2,66]
1	57/182 (31,3)	41,73 [29,04; 55,33]	16/88 (18,2)	NA [NA; NA]	2,13 [1,12; 4,03]	1,75 [1,07; 2,87]	13,60 [3,10; 24,10]	1,21 [0,68; 2,14]
Stürze, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	86/403 (21,3)	44,72 [42,45; NA]	19/201 (9,5)	NA [NA; NA]	2,71 [1,58; 4,65]	2,34 [1,45; 3,76]	12,30 [6,60; 18,00]	1,53 [0,91; 2,57]
> Median	90/400 (22,5)	55,33 [43,60; NA]	19/197 (9,6)	NA [NA; NA]	2,65 [1,57; 4,48]	2,28 [1,44; 3,60]	12,70 [6,80; 18,60]	1,45 [0,88; 2,40]
Stürze, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	125/574 (21,8)	44,72 [42,45; NA]	19/282 (6,7)	NA [NA; NA]	3,88 [2,34; 6,43]	3,25 [2,05; 5,15]	15,10 [10,60; 19,60]	2,05 [1,26; 3,35]
> 6 Monate	51/229 (22,3)	NA [45,04; NA]	19/116 (16,4)	NA [32,26; NA]	1,46 [0,82; 2,62]	1,36 [0,84; 2,19]	5,90 [-2,70; 14,50]	0,94 [0,55; 1,62]
Stürze, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	22/81 (27,2)	42,45 [29,04; NA]	5/39 (12,8)	NA [24,80; NA]	2,64 [0,91; 7,66]	2,18 [0,89; 5,33]	15,00 [0,70; 29,20]	1,43 [0,53; 3,85]
Nein	154/722 (21,3)	51,71 [44,19; NA]	33/359 (9,2)	NA [NA; NA]	2,68 [1,80; 4,01]	2,33 [1,63; 3,31]	12,20 [7,90; 16,40]	1,51 [1,03; 2,22]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Stürze, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	146/670 (21,8)	55,33 [44,19; NA]	34/334 (10,2)	NA [NA; NA]	2,47 [1,65; 3,68]	2,14 [1,51; 3,04]	11,60 [7,10; 16,10]	1,47 [1,00; 2,15]
N1	30/133 (22,6)	43,60 [34,40; NA]	4/64 (6,3)	NA [NA; NA]	4,51 [1,49; 13,71]	3,68 [1,35; 10,02]	16,60 [7,40; 25,80]	1,79 [0,61; 5,26]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle (Anhang) 39: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Jegliche UE – Frakturen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Frakturen, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	144/803 (17,9)	52,96 [43,60; NA]	30/398 (7,5)	NA [NA; NA]	2,70 [1,78; 4,09]	2,38 [1,64; 3,45]	10,40 [6,70; 14,10]	1,36 [0,91; 2,04]
Frakturen, Subgruppe: Alter								
< 65	18/106 (17,0)	52,96 [41,89; NA]	2/43 (4,7)	NA [NA; NA]	4,67 [0,92; 23,69]	3,95 [0,93; 16,77]	13,50 [3,70; 23,20]	1,59 [0,35; 7,27]
65- < 75	49/306 (16,0)	NA [43,60; NA]	7/168 (4,2)	NA [NA; NA]	4,37 [1,94; 9,83]	3,92 [1,81; 8,47]	12,10 [6,90; 17,20]	1,95 [0,86; 4,41]
≥ 75	77/391 (19,7)	55,95 [37,65; NA]	21/187 (11,2)	NA [NA; NA]	1,94 [1,15; 3,27]	1,75 [1,11; 2,75]	8,40 [2,40; 14,40]	1,29 [0,78; 2,14]
Frakturen, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	91/522 (17,4)	55,95 [46,72; NA]	20/273 (7,3)	NA [NA; NA]	2,66 [1,60; 4,42]	2,37 [1,49; 3,76]	10,00 [5,50; 14,50]	1,20 [0,72; 1,99]
Schwarz	3/48 (6,3)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	6,30 [-0,90; 13,40]	NA [NA; NA]
Asiatischer Herkunft	13/92 (14,1)	40,61 [32,39; 40,61]	6/47 (12,8)	NA [18,23; NA]	1,19 [0,40; 3,56]	1,16 [0,47; 2,86]	1,90 [-10,00; 13,80]	0,78 [0,26; 2,35]
andere Herkunft	37/141 (26,2)	40,67 [31,31; 43,60]	4/58 (6,9)	NA [NA; NA]	4,58 [1,54; 13,60]	3,65 [1,36; 9,85]	18,50 [8,60; 28,40]	2,35 [0,82; 6,70]
Frakturen, Subgruppe: Region								
Nordamerika	49/283 (17,3)	44,72 [41,66; NA]	10/133 (7,5)	NA [NA; NA]	2,55 [1,26; 5,20]	2,31 [1,22; 4,41]	10,00 [3,60; 16,40]	1,28 [0,63; 2,59]
Europa	75/395 (19,0)	52,96 [43,60; NA]	12/203 (5,9)	NA [NA; NA]	3,68 [1,94; 6,95]	3,17 [1,76; 5,70]	12,90 [7,80; 17,90]	1,63 [0,87; 3,05]
Rest der Welt	20/125 (16,0)	NA [40,61; NA]	8/62 (12,9)	NA [NA; NA]	1,33 [0,53; 3,34]	1,28 [0,58; 2,82]	3,30 [-7,00; 13,70]	1,04 [0,43; 2,51]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Frakturen, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	26/156 (16,7)	42,45 [35,05; NA]	5/83 (6,0)	NA [NA; NA]	2,97 [1,09; 8,12]	2,66 [1,08; 6,58]	10,40 [2,50; 18,20]	1,32 [0,48; 3,63]
≥ 2	117/642 (18,2)	55,95 [43,60; NA]	25/314 (8,0)	NA [NA; NA]	2,58 [1,63; 4,08]	2,27 [1,51; 3,41]	10,20 [6,00; 14,40]	1,36 [0,87; 2,11]
Unbekannt	1/5 (20,0)	NA [10,28; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Frakturen, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	113/621 (18,2)	52,96 [42,45; NA]	18/310 (5,8)	NA [NA; NA]	3,56 [2,12; 6,00]	3,07 [1,91; 4,92]	12,20 [8,20; 16,20]	1,67 [1,00; 2,79]
1	31/182 (17,0)	60,06 [43,60; 60,06]	12/88 (13,6)	NA [NA; NA]	1,30 [0,64; 2,66]	1,25 [0,69; 2,30]	3,60 [-5,70; 12,80]	0,84 [0,42; 1,69]
Frakturen, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	71/403 (17,6)	44,72 [40,61; NA]	17/201 (8,5)	NA [NA; NA]	2,43 [1,37; 4,30]	2,16 [1,29; 3,61]	9,50 [4,20; 14,80]	1,25 [0,72; 2,19]
> Median	73/400 (18,3)	52,96 [47,11; NA]	13/197 (6,6)	NA [NA; NA]	3,22 [1,72; 6,02]	2,75 [1,57; 4,79]	11,70 [6,50; 16,80]	1,60 [0,87; 2,94]
Frakturen, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	101/574 (17,6)	52,96 [42,45; NA]	16/282 (5,7)	NA [NA; NA]	3,54 [2,04; 6,12]	3,08 [1,86; 5,12]	11,90 [7,70; 16,00]	1,69 [0,98; 2,90]
> 6 Monate	43/229 (18,8)	46,72 [42,81; NA]	14/116 (12,1)	NA [NA; NA]	1,70 [0,88; 3,26]	1,55 [0,89; 2,71]	6,70 [-1,00; 14,40]	0,98 [0,53; 1,82]
Frakturen, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	21/81 (25,9)	42,45 [37,32; NA]	4/39 (10,3)	NA [24,80; NA]	3,17 [0,97; 10,35]	2,49 [0,94; 6,59]	15,50 [2,20; 28,70]	1,49 [0,48; 4,54]
Nein	123/722 (17,0)	55,95 [46,72; NA]	26/359 (7,2)	NA [NA; NA]	2,63 [1,69; 4,11]	2,36 [1,57; 3,53]	9,80 [6,00; 13,60]	1,34 [0,87; 2,07]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Frakturen, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	120/670 (17,9)	55,95 [46,72; NA]	26/334 (7,8)	NA [NA; NA]	2,59 [1,66; 4,05]	2,30 [1,54; 3,45]	10,10 [6,10; 14,20]	1,37 [0,89; 2,11]
N1	24/133 (18,0)	43,60 [42,81; NA]	4/64 (6,3)	NA [NA; NA]	3,44 [1,09; 10,88]	2,83 [1,05; 7,62]	11,60 [2,90; 20,20]	1,32 [0,43; 4,03]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle (Anhang) 40: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Jegliche UE – Hypothyreose

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hypothyreose, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	79/803 (9,8)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0)	NA [NA; NA]	5,28 [2,52; 11,05]	4,90 [2,39; 10,04]	7,80 [5,40; 10,30]	4,10 [1,98; 8,51]
Hypothyreose, Subgruppe: Alter								
< 65	11/106 (10,4)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	8,80 [3,20; 14,30]	NA [NA; NA]
65- < 75	23/306 (7,5)	NA [NA; NA]	2/168 (1,2)	NA [NA; NA]	6,32 [1,48; 26,93]	5,82 [1,43; 23,61]	6,10 [2,70; 9,50]	4,40 [1,03; 18,87]
≥ 75	45/391 (11,5)	NA [NA; NA]	6/187 (3,2)	NA [NA; NA]	3,82 [1,58; 9,25]	3,54 [1,52; 8,24]	8,10 [4,10; 12,20]	3,38 [1,43; 7,96]
Hypothyreose, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	60/522 (11,5)	NA [NA; NA]	5/273 (1,8)	NA [NA; NA]	6,99 [2,77; 17,64]	6,21 [2,54; 15,14]	9,70 [6,50; 12,80]	5,27 [2,11; 13,18]
Schwarz	3/48 (6,3)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	6,60 [-0,70; 14,00]	NA [NA; NA]
Asiatischer Herkunft	6/92 (6,5)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3)	NA [NA; NA]	2,83 [0,32; 25,15]	2,83 [0,29; 27,52]	3,90 [-2,80; 10,50]	2,42 [0,29; 20,25]
andere Herkunft	10/141 (7,1)	NA [NA; NA]	1/58 (1,7)	NA [NA; NA]	4,47 [0,57; 34,76]	4,24 [0,57; 31,54]	5,50 [0,00; 11,00]	3,67 [0,45; 29,64]
Hypothyreose, Subgruppe: Region								
Nordamerika	37/283 (13,1)	NA [NA; NA]	5/133 (3,8)	NA [NA; NA]	3,84 [1,49; 9,92]	3,48 [1,42; 8,55]	9,60 [4,40; 14,70]	2,96 [1,16; 7,58]
Europa	33/395 (8,4)	NA [NA; NA]	2/203 (1,0)	NA [NA; NA]	9,32 [2,18; 39,77]	8,45 [2,02; 35,22]	7,20 [4,20; 10,20]	6,78 [1,62; 28,35]
Rest der Welt	9/125 (7,2)	NA [NA; NA]	1/62 (1,6)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	7,10 [2,60; 11,60]	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hypothyreose, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	15/156 (9,6)	NA [NA; NA]	2/83 (2,4)	NA [NA; NA]	4,41 [1,00; 19,45]	4,03 [0,98; 16,60]	7,50 [1,70; 13,30]	3,92 [0,89; 17,31]
≥ 2	64/642 (10,0)	NA [NA; NA]	6/314 (1,9)	NA [NA; NA]	5,62 [2,40; 13,16]	5,23 [2,28; 12,00]	8,00 [5,30; 10,80]	4,42 [1,91; 10,23]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Hypothyreose, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	54/621 (8,7)	NA [NA; NA]	7/310 (2,3)	NA [NA; NA]	3,97 [1,78; 8,86]	3,72 [1,73; 8,01]	6,30 [3,50; 9,10]	3,07 [1,39; 6,78]
1	25/182 (13,7)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1)	NA [NA; NA]	14,77 [2,05; 106,42]	12,89 [1,79; 92,84]	13,30 [7,70; 18,90]	11,58 [1,56; 85,88]
Hypothyreose, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	37/403 (9,2)	NA [NA; NA]	4/201 (2,0)	NA [NA; NA]	5,31 [1,81; 15,58]	4,87 [1,72; 13,77]	7,40 [4,00; 10,90]	4,58 [1,61; 12,96]
> Median	42/400 (10,5)	NA [NA; NA]	4/197 (2,0)	NA [NA; NA]	5,88 [2,07; 16,69]	5,38 [1,94; 14,98]	8,70 [5,10; 12,40]	3,71 [1,32; 10,42]
Hypothyreose, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	56/574 (9,8)	NA [NA; NA]	7/282 (2,5)	NA [NA; NA]	4,28 [1,92; 9,51]	3,94 [1,82; 8,54]	7,30 [4,30; 10,30]	3,16 [1,44; 6,96]
>6 Monate	23/229 (10,0)	NA [NA; NA]	1/116 (0,9)	NA [NA; NA]	11,61 [1,48; 90,87]	11,61 [1,58; 85,54]	9,20 [4,90; 13,50]	10,75 [1,45; 79,83]
Hypothyreose, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	11/81 (13,6)	NA [NA; NA]	2/39 (5,1)	NA [NA; NA]	2,84 [0,60; 13,42]	2,70 [0,61; 11,94]	8,60 [-1,80; 19,00]	2,29 [0,50; 10,48]
Nein	68/722 (9,4)	NA [NA; NA]	6/359 (1,7)	NA [NA; NA]	6,10 [2,63; 14,18]	5,63 [2,47; 12,82]	7,80 [5,20; 10,30]	4,70 [2,03; 10,86]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hypothyreose, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	75/670 (11,2)	NA [NA; NA]	6/334 (1,8)	NA [NA; NA]	6,89 [2,96; 16,00]	6,22 [2,74; 14,12]	9,40 [6,60; 12,20]	5,17 [2,25; 11,91]
N1	4/133 (3,0)	NA [NA; NA]	2/64 (3,1)	NA [NA; NA]	0,93 [0,17; 5,25]	0,94 [0,17; 5,18]	-0,20 [-5,40; 5,00]	0,86 [0,15; 4,80]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.2. SUE

Tabelle (Anhang) 41: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen SUE – Krampfanfälle

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Krampfanfälle, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
Krampfanfälle, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								
Krampfanfälle, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
Krampfanfälle, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
Krampfanfälle, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
≥ 2								
Unbekannt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Krampfanfälle, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
1								
Krampfanfälle, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> Median								
Krampfanfälle, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								
Krampfanfälle, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Nein								
Krampfanfälle, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
N1								
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle (Anhang) 42: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen SUE – Hautausschlag

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
AESI2, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
AESI2, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								
AESI2, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
AESI2, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
AESI2, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
≥ 2								
Unbekannt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
AESI2, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
1								
AESI2, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> Median								
AESI2, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								
AESI2, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Nein								
AESI2, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
N1								
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle (Anhang) 43: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen SUE – Stürze

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Stürze, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	11/803 (1,4)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	5,53 [0,72; 42,48]	5,48 [0,71; 42,13]	1,10 [0,20; 2,10]	2,83 [0,35; 22,86]
Stürze, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								
Stürze, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
Stürze, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
Stürze, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormonthérapien								
1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
≥ 2								
Unbekannt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Stürze, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
1								
Stürze, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> Median								
Stürze, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								
Stürze, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Nein								
Stürze, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	10/670 (1,5)	NA [NA; NA]	1/334 (0,3)	NA [NA; NA]	5,03 [0,64; 39,27]	4,98 [0,64; 38,61]	1,20 [0,10; 2,30]	2,83 [0,35; 22,86]
N1	1/133 (0,8)	NA [42,71; NA]	0/64 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,80 [-0,70; 2,30]	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Tabelle (Anhang) 44: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen SUE – Frakturen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Frakturen, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	43/803 (5,4)	NA [59,37; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	5,63 [2,00; 15,87]	5,34 [1,93; 14,79]	4,30 [2,50; 6,20]	2,79 [0,98; 7,93]
Frakturen, Subgruppe: Alter								
< 65	5/106 (4,7)	NA [52,96; NA]	0/43 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	4,90 [0,70; 9,10]	NA [NA; NA]
65- < 75	15/306 (4,9)	NA [NA; NA]	0/168 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	5,10 [2,60; 7,60]	NA [NA; NA]
≥ 75	23/391 (5,9)	NA [59,37; NA]	4/187 (2,1)	NA [NA; NA]	2,89 [0,99; 8,47]	2,77 [0,98; 7,82]	3,80 [0,70; 7,00]	1,69 [0,57; 5,02]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Frakturen, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	28/522 (5,4)	NA [59,37; NA]	3/273 (1,1)	NA [NA; NA]	5,25 [1,58; 17,48]	4,99 [1,53; 16,28]	4,30 [2,00; 6,70]	2,37 [0,69; 8,07]
Schwarz	0/48 (0,0)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Asiatischer Herkunft	5/92 (5,4)	40,61 [40,61; NA]	1/47 (2,1)	NA [NA; NA]	2,10 [0,27; 16,62]	2,10 [0,28; 15,52]	2,80 [-4,00; 9,70]	1,77 [0,20; 15,89]
andere Herkunft	10/141 (7,1)	NA [40,67; NA]	0/58 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	7,20 [2,80; 11,60]	NA [NA; NA]
Frakturen, Subgruppe: Region								
Nordamerika	12/283 (4,2)	59,37 [59,37; NA]	0/133 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	4,50 [2,10; 7,00]	NA [NA; NA]
Europa	25/395 (6,3)	NA [NA; NA]	2/203 (1,0)	NA [NA; NA]	7,00 [1,62; 30,16]	6,57 [1,55; 27,82]	5,40 [2,60; 8,20]	3,02 [0,69; 13,18]
Rest der Welt	6/125 (4,8)	NA [40,61; NA]	2/62 (3,2)	NA [NA; NA]	1,43 [0,29; 7,09]	1,43 [0,29; 7,08]	1,40 [-4,60; 7,50]	1,20 [0,23; 6,20]
Frakturen, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	10/156 (6,4)	52,96 [38,44; NA]	0/83 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	6,50 [2,60; 10,40]	NA [NA; NA]
≥ 2	32/642 (5,0)	NA [59,37; NA]	4/314 (1,3)	NA [NA; NA]	4,09 [1,43; 11,70]	3,91 [1,40; 10,93]	3,70 [1,60; 5,80]	2,14 [0,74; 6,20]
Unbekannt	1/5 (20,0)	NA [10,28; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Frakturen, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	31/621 (5,0)	NA [59,37; NA]	2/310 (0,6)	NA [NA; NA]	8,07 [1,92; 33,89]	7,65 [1,86; 31,44]	4,30 [2,40; 6,30]	4,04 [0,95; 17,21]
1	12/182 (6,6)	NA [46,72; NA]	2/88 (2,3)	NA [NA; NA]	2,80 [0,63; 12,52]	2,65 [0,66; 10,67]	4,10 [-0,80; 9,00]	1,27 [0,27; 6,08]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Frakturen, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	23/403 (5,7)	NA [59,37; NA]	2/201 (1,0)	NA [NA; NA]	5,80 [1,36; 24,77]	5,46 [1,32; 22,48]	4,60 [1,90; 7,20]	3,10 [0,70; 13,60]
> Median	20/400 (5,0)	NA [NA; NA]	2/197 (1,0)	NA [NA; NA]	4,92 [1,15; 21,01]	4,66 [1,16; 18,76]	4,00 [1,40; 6,60]	2,26 [0,51; 10,03]
Frakturen, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	30/574 (5,2)	NA [52,96; NA]	2/282 (0,7)	NA [NA; NA]	7,76 [1,84; 32,81]	7,36 [1,77; 30,63]	4,50 [2,40; 6,60]	3,55 [0,82; 15,24]
>6 Monate	13/229 (5,7)	NA [59,37; NA]	2/116 (1,7)	NA [NA; NA]	3,47 [0,77; 15,69]	3,30 [0,76; 14,35]	4,00 [0,20; 7,80]	2,03 [0,45; 9,22]
Frakturen, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	4/81 (4,9)	NA [38,44; NA]	0/39 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	4,80 [0,10; 9,50]	NA [NA; NA]
Nein	39/722 (5,4)	NA [59,37; NA]	4/359 (1,1)	NA [NA; NA]	5,13 [1,81; 14,50]	4,87 [1,75; 13,51]	4,30 [2,30; 6,30]	2,61 [0,92; 7,46]
Frakturen, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	40/670 (6,0)	NA [59,37; NA]	4/334 (1,2)	NA [NA; NA]	5,26 [1,86; 14,87]	5,00 [1,80; 13,85]	4,80 [2,60; 6,90]	2,58 [0,90; 7,36]
N1	3/133 (2,3)	NA [NA; NA]	0/64 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,10 [-0,30; 4,60]	NA [NA; NA]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle (Anhang) 45: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen SUE – Hypothyreose

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hypothyreose, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
Hypothyreose, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								
Hypothyreose, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
Hypothyreose, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
Hypothyreose, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
≥ 2								
Unbekannt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hypothyreose, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
1								
Hypothyreose, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> Median								
Hypothyreose, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								
Hypothyreose, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Nein								
Hypothyreose, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
N1								
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

4.3. Schwere UE (CTCAE ≥ 3)Tabelle (Anhang) 46: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – Krampfanfälle

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Krampfanfälle, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
Krampfanfälle, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								
Krampfanfälle, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
Krampfanfälle, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
Krampfanfälle, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
≥ 2								
Unbekannt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Krampfanfälle, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
1								
Krampfanfälle, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> Median								
Krampfanfälle, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								
Krampfanfälle, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Nein								
Krampfanfälle, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
N1								
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle (Anhang) 47: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Schwere UE (CTCAE >3) – Hautausschlag

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hautausschlag, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	42/803 (5,2)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3)	NA [NA; NA]	23,19 [3,06; 175,88]	20,78 [2,87; 150,57]	5,00 [3,30; 6,60]	19,83 [2,73; 144,20]
Hautausschlag, Subgruppe: Alter								
< 65	6/106 (5,7)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	6,20 [1,50; 10,90]	NA [NA; NA]
65- < 75	10/306 (3,3)	NA [NA; NA]	0/168 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	3,20 [1,20; 5,20]	NA [NA; NA]
≥ 75	26/391 (6,6)	NA [NA; NA]	1/187 (0,5)	NA [NA; NA]	14,61 [1,83; 116,73]	11,89 [1,70; 83,08]	6,00 [3,40; 8,70]	11,70 [1,58; 86,50]
Hautausschlag, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	25/522 (4,8)	NA [NA; NA]	1/273 (0,4)	NA [NA; NA]	13,76 [1,83; 103,56]	12,51 [1,78; 87,75]	4,40 [2,40; 6,40]	12,38 [1,67; 91,62]
Schwarz	1/48 (2,1)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; 0,00]	NA [NA; NA]
Asiatischer Herkunft	10/92 (10,9)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	11,80 [5,10; 18,40]	NA [NA; NA]
andere Herkunft	6/141 (4,3)	NA [NA; NA]	0/58 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	3,60 [0,40; 6,80]	NA [NA; NA]
Hautausschlag, Subgruppe: Region								
Nordamerika	18/283 (6,4)	NA [NA; NA]	0/133 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	6,30 [3,40; 9,10]	NA [NA; NA]
Europa	11/395 (2,8)	NA [NA; NA]	0/203 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,80 [1,20; 4,50]	NA [NA; NA]
Rest der Welt	13/125 (10,4)	NA [NA; NA]	1/62 (1,6)	NA [24,15; NA]	6,30 [0,76; 52,27]	5,42 [0,82; 35,88]	8,20 [2,00; 14,40]	6,27 [0,82; 48,00]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hautausschlag, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	12/156 (7,7)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	7,40 [3,30; 11,60]	NA [NA; NA]
≥ 2	30/642 (4,7)	NA [NA; NA]	1/314 (0,3)	NA [NA; NA]	16,18 [2,10; 124,74]	14,40 [2,01; 103,25]	4,30 [2,60; 6,10]	14,13 [1,93; 103,74]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Hautausschlag, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	33/621 (5,3)	NA [NA; NA]	1/310 (0,3)	NA [NA; NA]	17,80 [2,35; 134,65]	16,03 [2,25; 114,34]	4,90 [3,10; 6,80]	15,28 [2,09; 111,88]
1	9/182 (4,9)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	4,70 [1,60; 7,80]	NA [NA; NA]
Hautausschlag, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	27/403 (6,7)	NA [NA; NA]	0/201 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	6,40 [4,00; 8,80]	NA [NA; NA]
> Median	15/400 (3,8)	NA [NA; NA]	1/197 (0,5)	NA [NA; NA]	8,32 [1,07; 64,99]	7,99 [1,05; 60,70]	3,50 [1,30; 5,60]	7,03 [0,93; 53,46]
Hautausschlag, Subgruppe: PSADT								
≤ 6 Monate	36/574 (6,3)	NA [NA; NA]	1/282 (0,4)	NA [NA; NA]	19,79 [2,60; 150,49]	17,75 [2,44; 129,17]	5,90 [3,80; 8,00]	16,77 [2,30; 122,43]
> 6 Monate	6/229 (2,6)	NA [NA; NA]	0/116 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,60 [0,60; 4,70]	NA [NA; NA]
Hautausschlag, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	6/81 (7,4)	NA [NA; NA]	1/39 (2,6)	NA [24,15; NA]	3,13 [0,35; 27,76]	2,90 [0,36; 23,29]	4,80 [-2,60; 12,30]	2,30 [0,27; 19,46]
Nein	36/722 (5,0)	NA [NA; NA]	0/359 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	5,00 [3,40; 6,60]	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hautausschlag, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	31/670 (4,6)	NA [NA; NA]	1/334 (0,3)	NA [NA; NA]	17,21 [2,24; 132,18]	15,45 [2,13; 112,19]	4,30 [2,60; 6,00]	14,76 [2,01; 108,23]
N1	11/133 (8,3)	NA [NA; NA]	0/64 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	8,20 [3,60; 12,90]	NA [NA; NA]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle (Anhang) 48: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Schwere UE (CTCAE >3) – Stürze

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Stürze, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8)	NA [NA; NA]	3,57 [1,06; 12,02]	3,50 [1,05; 11,64]	1,90 [0,50; 3,30]	2,25 [0,65; 7,75]
Stürze, Subgruppe: Alter								
< 65	2/106 (1,9)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,00 [-0,70; 4,70]	NA [NA; NA]
65- < 75	6/306 (2,0)	NA [NA; NA]	0/168 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,70 [0,20; 3,10]	NA [NA; NA]
≥ 75	13/391 (3,3)	NA [NA; NA]	3/187 (1,6)	NA [NA; NA]	2,08 [0,58; 7,48]	2,04 [0,58; 7,19]	1,70 [-0,90; 4,20]	1,54 [0,43; 5,54]
Stürze, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	16/522 (3,1)	NA [NA; NA]	3/273 (1,1)	NA [NA; NA]	2,87 [0,83; 9,95]	2,81 [0,82; 9,59]	2,00 [0,00; 3,90]	1,79 [0,50; 6,37]
Schwarz	0/48 (0,0)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Asiatischer Herkunft	0/92 (0,0)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
andere Herkunft	5/141 (3,5)	NA [NA; NA]	0/58 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	3,80 [0,60; 7,00]	NA [NA; NA]
Stürze, Subgruppe: Region								
Nordamerika	10/283 (3,5)	NA [NA; NA]	1/133 (0,8)	NA [NA; NA]	4,85 [0,65; 36,01]	4,80 [0,66; 34,97]	3,00 [0,30; 5,70]	3,24 [0,40; 26,08]
Europa	10/395 (2,5)	NA [NA; NA]	1/203 (0,5)	NA [NA; NA]	5,38 [0,68; 42,79]	5,25 [0,66; 41,59]	2,10 [0,20; 3,90]	2,90 [0,35; 23,76]
Rest der Welt	1/125 (0,8)	NA [NA; NA]	1/62 (1,6)	NA [NA; NA]	0,48 [0,03; 7,53]	0,48 [0,03; 7,61]	-0,90 [-4,50; 2,80]	0,57 [0,04; 9,11]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Stürze, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	4/156 (2,6)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,90 [0,30; 5,50]	NA [NA; NA]
≥ 2	17/642 (2,6)	NA [NA; NA]	3/314 (1,0)	NA [NA; NA]	2,81 [0,82; 9,65]	2,77 [0,82; 9,37]	1,70 [0,00; 3,30]	1,68 [0,47; 5,98]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Stürze, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	14/621 (2,3)	NA [NA; NA]	1/310 (0,3)	NA [NA; NA]	6,94 [0,92; 52,39]	6,82 [0,91; 51,30]	1,90 [0,60; 3,20]	4,05 [0,52; 31,65]
1	7/182 (3,8)	NA [46,72; NA]	2/88 (2,3)	NA [NA; NA]	1,52 [0,30; 7,68]	1,48 [0,31; 6,98]	1,10 [-3,00; 5,30]	1,09 [0,22; 5,54]
Stürze, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	8/403 (2,0)	NA [NA; NA]	1/201 (0,5)	NA [NA; NA]	4,34 [0,58; 32,62]	4,29 [0,59; 31,36]	1,70 [-0,10; 3,40]	1,89 [0,21; 16,94]
> Median	13/400 (3,3)	NA [NA; NA]	2/197 (1,0)	NA [NA; NA]	3,18 [0,71; 14,19]	3,08 [0,72; 13,30]	2,20 [-0,10; 4,40]	2,28 [0,51; 10,31]
Stürze, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	12/574 (2,1)	NA [NA; NA]	2/282 (0,7)	NA [NA; NA]	3,01 [0,67; 13,53]	2,97 [0,67; 13,16]	1,40 [-0,10; 2,90]	2,02 [0,44; 9,35]
>6 Monate	9/229 (3,9)	NA [NA; NA]	1/116 (0,9)	NA [NA; NA]	4,74 [0,60; 37,61]	4,57 [0,59; 35,60]	3,10 [0,00; 6,10]	2,70 [0,33; 22,20]
Stürze, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	3/81 (3,7)	NA [42,71; NA]	0/39 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	3,80 [-0,40; 8,00]	NA [NA; NA]
Nein	18/722 (2,5)	NA [NA; NA]	3/359 (0,8)	NA [NA; NA]	3,06 [0,89; 10,45]	3,00 [0,89; 10,10]	1,70 [0,20; 3,10]	2,10 [0,61; 7,27]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Stürze, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	19/670 (2,8)	NA [NA; NA]	3/334 (0,9)	NA [NA; NA]	3,23 [0,95; 10,99]	3,17 [0,94; 10,62]	1,90 [0,30; 3,60]	2,09 [0,60; 7,23]
N1	2/133 (1,5)	NA [42,71; NA]	0/64 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,50 [-0,60; 3,60]	NA [NA; NA]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle (Anhang) 49: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Schwere UE (CTCAE >3) – Frakturen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Frakturen, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	38/803 (4,7)	NA [59,37; NA]	4/398 (1,0)	NA [NA; NA]	4,92 [1,74; 13,93]	4,72 [1,69; 13,15]	3,70 [2,00; 5,50]	2,34 [0,81; 6,74]
Frakturen, Subgruppe: Alter								
< 65	4/106 (3,8)	NA [52,96; NA]	0/43 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	4,00 [0,20; 7,80]	NA [NA; NA]
65- < 75	13/306 (4,2)	NA [NA; NA]	0/168 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	4,50 [2,20; 6,90]	NA [NA; NA]
≥ 75	21/391 (5,4)	NA [59,37; NA]	4/187 (2,1)	NA [NA; NA]	2,62 [0,89; 7,74]	2,53 [0,89; 7,21]	3,30 [0,20; 6,40]	1,45 [0,48; 4,37]
Frakturen, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	25/522 (4,8)	NA [59,37; NA]	3/273 (1,1)	NA [NA; NA]	4,63 [1,38; 15,48]	4,44 [1,35; 14,61]	3,70 [1,50; 6,00]	1,97 [0,57; 6,79]
Schwarz	0/48 (0,0)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Asiatischer Herkunft	4/92 (4,3)	40,61 [40,61; NA]	1/47 (2,1)	NA [NA; NA]	1,68 [0,20; 13,90]	1,68 [0,22; 12,86]	1,80 [-4,70; 8,20]	1,26 [0,13; 12,10]
andere Herkunft	9/141 (6,4)	NA [40,67; NA]	0/58 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	6,50 [2,30; 10,70]	NA [NA; NA]
Frakturen, Subgruppe: Region								
Nordamerika	12/283 (4,2)	59,37 [59,37; NA]	0/133 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	4,60 [2,10; 7,00]	NA [NA; NA]
Europa	22/395 (5,6)	NA [NA; NA]	2/203 (1,0)	NA [NA; NA]	6,15 [1,42; 26,70]	5,80 [1,36; 24,70]	4,70 [2,00; 7,30]	2,46 [0,55; 10,94]
Rest der Welt	4/125 (3,2)	NA [40,61; NA]	2/62 (3,2)	NA [NA; NA]	0,95 [0,17; 5,20]	0,95 [0,17; 5,20]	-0,20 [-5,80; 5,50]	0,67 [0,11; 4,04]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Frakturen, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	9/156 (5,8)	52,96 [38,44; NA]	0/83 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	5,90 [2,20; 9,60]	NA [NA; NA]
≥ 2	28/642 (4,4)	NA [59,37; NA]	4/314 (1,3)	NA [NA; NA]	3,54 [1,23; 10,19]	3,42 [1,22; 9,65]	3,10 [1,10; 5,10]	1,82 [0,62; 5,37]
Unbekannt	1/5 (20,0)	NA [10,28; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Frakturen, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	29/621 (4,7)	NA [59,37; NA]	2/310 (0,6)	NA [NA; NA]	7,49 [1,78; 31,52]	7,14 [1,73; 29,46]	4,00 [2,10; 5,90]	3,52 [0,82; 15,11]
1	9/182 (4,9)	NA [46,72; NA]	2/88 (2,3)	NA [NA; NA]	2,05 [0,45; 9,44]	1,98 [0,48; 8,26]	2,50 [-2,10; 7,00]	0,87 [0,17; 4,56]
Frakturen, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	22/403 (5,5)	NA [59,37; NA]	2/201 (1,0)	NA [NA; NA]	5,54 [1,30; 23,61]	5,26 [1,28; 21,67]	4,40 [1,70; 7,00]	2,90 [0,66; 12,83]
> Median	16/400 (4,0)	NA [NA; NA]	2/197 (1,0)	NA [NA; NA]	3,91 [0,92; 16,69]	3,81 [0,94; 15,53]	3,00 [0,60; 5,50]	1,83 [0,40; 8,39]
Frakturen, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	27/574 (4,7)	NA [NA; NA]	2/282 (0,7)	NA [NA; NA]	6,92 [1,63; 29,34]	6,63 [1,58; 27,71]	4,00 [2,00; 6,00]	3,00 [0,69; 13,04]
>6 Monate	11/229 (4,8)	NA [59,37; NA]	2/116 (1,7)	NA [NA; NA]	2,90 [0,63; 13,35]	2,79 [0,63; 12,37]	3,10 [-0,50; 6,70]	1,68 [0,36; 7,83]
Frakturen, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	5/81 (6,2)	NA [38,44; NA]	0/39 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	6,10 [0,90; 11,30]	NA [NA; NA]
Nein	33/722 (4,6)	NA [59,37; NA]	4/359 (1,1)	NA [NA; NA]	4,29 [1,50; 12,24]	4,12 [1,47; 11,53]	3,50 [1,60; 5,30]	2,05 [0,71; 5,96]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Frakturen, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	35/670 (5,2)	NA [59,37; NA]	4/334 (1,2)	NA [NA; NA]	4,56 [1,61; 12,95]	4,37 [1,57; 12,21]	4,00 [2,00; 6,10]	2,13 [0,74; 6,17]
N1	3/133 (2,3)	NA [NA; NA]	0/64 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,10 [-0,30; 4,60]	NA [NA; NA]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle (Anhang) 50: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen Schwere UE (CTCAE >3) – Hypothyreose

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hypothyreose, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
Hypothyreose, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								
Hypothyreose, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
Hypothyreose, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
Hypothyreose, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
≥ 2								
Unbekannt								
Hypothyreose, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
1								
Hypothyreose, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> Median								
Hypothyreose, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								
Hypothyreose, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Nein								
Hypothyreose, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
N1								
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.4. UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

Tabelle (Anhang) 51: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Krampfanfälle

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Krampfanfälle, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
Krampfanfälle, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								
Krampfanfälle, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
Krampfanfälle, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
Krampfanfälle, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
≥ 2								
Unbekannt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Krampfanfälle, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
1								
Krampfanfälle, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> Median								
Krampfanfälle, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								
Krampfanfälle, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Nein								
Krampfanfälle, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
N1								
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle (Anhang) 52: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Hautausschlag

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hautausschlag, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	21/803 (2,6)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,60 [1,50; 3,70]	NA [NA; NA]
Hautausschlag, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								
Hautausschlag, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
Hautausschlag, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hautausschlag, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	5/156 (3,2)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	3,20 [0,40; 6,00]	NA [NA; NA]
≥ 2	16/642 (2,5)	NA [NA; NA]	0/314 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,50 [1,30; 3,70]	NA [NA; NA]
Unbekannt	0/5 (0,0)	NA [NA; NA]	0/1 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Hautausschlag, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	15/621 (2,4)	NA [NA; NA]	0/310 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,40 [1,20; 3,60]	NA [NA; NA]
1	6/182 (3,3)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	3,10 [0,60; 5,70]	NA [NA; NA]
Hautausschlag, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	14/403 (3,5)	NA [NA; NA]	0/201 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	3,30 [1,50; 5,10]	NA [NA; NA]
> Median	7/400 (1,8)	NA [NA; NA]	0/197 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,80 [0,50; 3,20]	NA [NA; NA]
Hautausschlag, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	17/574 (3,0)	NA [NA; NA]	0/282 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,90 [1,60; 4,30]	NA [NA; NA]
>6 Monate	4/229 (1,7)	NA [NA; NA]	0/116 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	1,70 [0,00; 3,40]	NA [NA; NA]
Hautausschlag, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	2/81 (2,5)	NA [NA; NA]	0/39 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,30 [-1,00; 5,50]	NA [NA; NA]
Nein	19/722 (2,6)	NA [NA; NA]	0/359 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,60 [1,50; 3,80]	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hautausschlag, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	16/670 (2,4)	NA [NA; NA]	0/334 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	2,40 [1,20; 3,50]	NA [NA; NA]
N1	5/133 (3,8)	NA [NA; NA]	0/64 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	3,70 [0,50; 6,90]	NA [NA; NA]
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Tabelle (Anhang) 53: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Stürze

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Stürze, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
Stürze, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Stürze, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
Stürze, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
Stürze, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
≥ 2								
Unbekannt								
Stürze, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
1								
Stürze, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> Median								
Stürze, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Stürze, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Nein								
Stürze, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
N1								
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle (Anhang) 54: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Frakturen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Frakturen, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
Frakturen, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								
Frakturen, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
Frakturen, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
Frakturen, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
≥ 2								
Unbekannt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Frakturen, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
1								
Frakturen, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> Median								
Frakturen, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								
Frakturen, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Nein								
Frakturen, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
N1								
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle (Anhang) 55: Verträglichkeit Dezember-Datenschnitt – Detailtabelle Subgruppen UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen – Hypothyreose

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hypothyreose, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
Hypothyreose, Subgruppe: Alter								
< 65	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
65- < 75								
≥ 75								
Hypothyreose, Subgruppe: Abstammung								
Weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Schwarz								
Asiatischer Herkunft								
andere Herkunft								
Hypothyreose, Subgruppe: Region								
Nordamerika	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Europa								
Rest der Welt								
Hypothyreose, Subgruppe: Anzahl vorheriger Hormontherapien								
1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
≥ 2								
Unbekannt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD (%) [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d
Hypothyreose, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline								
0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
1								
Hypothyreose, Subgruppe: PSA-Wert zur Baseline								
≤ Median	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
> Median								
Hypothyreose, Subgruppe: PSADT								
≤6 Monate	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
>6 Monate								
Hypothyreose, Subgruppe: Knochenerhaltende Substanzen								
Ja	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
Nein								
Hypothyreose, Subgruppe: Lokoregionäre Erkrankung								
N0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf							
N1								
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode								
c: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)								
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.								

**Anhang 4-J: Kaplan-Meier-Kurven der nicht signifikanten UE nach System Organ
Klassen und Bevorzugten Begriffe – 1. Datenschnitt**

1. System-Organ-Klasse	1290
Abbildung (Anhang) 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1290
Abbildung (Anhang) 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1290
Abbildung (Anhang) 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1290
Abbildung (Anhang) 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1291
Abbildung (Anhang) 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1291
Abbildung (Anhang) 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1291
Abbildung (Anhang) 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety- Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1292
Abbildung (Anhang) 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1292
Abbildung (Anhang) 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Immunsystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1292
Abbildung (Anhang) 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1293
Abbildung (Anhang) 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety- Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1293
Abbildung (Anhang) 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1293
Abbildung (Anhang) 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Produktprobleme, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1294
Abbildung (Anhang) 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1294
Abbildung (Anhang) 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1294
Abbildung (Anhang) 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety- Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1295
Abbildung (Anhang) 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1295
Abbildung (Anhang) 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1295

Abbildung (Anhang) 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1296
Abbildung (Anhang) 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1296
Abbildung (Anhang) 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1296
Abbildung (Anhang) 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety- Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1297
Abbildung (Anhang) 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1297
Abbildung (Anhang) 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1297
Abbildung (Anhang) 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety- Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1298
Abbildung (Anhang) 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1298
Abbildung (Anhang) 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1298
Abbildung (Anhang) 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Herzkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1299
Abbildung (Anhang) 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1299
Abbildung (Anhang) 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1299
Abbildung (Anhang) 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1300
Abbildung (Anhang) 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety- Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1300
Abbildung (Anhang) 33:Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1300
Abbildung (Anhang) 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1301
Abbildung (Anhang) 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1301
Abbildung (Anhang) 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1301

Abbildung (Anhang) 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety- Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1302
Abbildung (Anhang) 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1302
Abbildung (Anhang) 39:Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1302
Abbildung (Anhang) 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1303
Abbildung (Anhang) 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety- Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1303
Abbildung (Anhang) 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1303
Abbildung (Anhang) 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety- Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1304
Abbildung (Anhang) 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN....	1304
Abbildung (Anhang) 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1304
Abbildung (Anhang) 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety- Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1305
Abbildung (Anhang) 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1305
Abbildung (Anhang) 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1305
2. Bevorzugte Begriffe.....	1306
Abbildung (Anhang) 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Anämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1306
Abbildung (Anhang) 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lymphopenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1306
Abbildung (Anhang) 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Neutropenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1306
Abbildung (Anhang) 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Angina pectoris, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1307
Abbildung (Anhang) 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1307
Abbildung (Anhang) 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bradykardie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1307
Abbildung (Anhang) 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Palpitationen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1308

Abbildung (Anhang) 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Tachykardie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1308
Abbildung (Anhang) 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Vertigo, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1308
Abbildung (Anhang) 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Katarakt, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1309
Abbildung (Anhang) 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Tränensekretion verstärkt, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1309
Abbildung (Anhang) 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sehen verschwommen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1309
Abbildung (Anhang) 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Abdominale Beschwerden, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1310
Abbildung (Anhang) 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bauch aufgetrieben, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1310
Abbildung (Anhang) 63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1310
Abbildung (Anhang) 64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen Unterbauch, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN...	1311
Abbildung (Anhang) 65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Diarrhö, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1311
Abbildung (Anhang) 66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Darmdivertikel, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1311
Abbildung (Anhang) 67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Mundtrockenheit, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1312
Abbildung (Anhang) 68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dyspepsie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1312
Abbildung (Anhang) 69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dysphagie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1312
Abbildung (Anhang) 70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Flatulenz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1313
Abbildung (Anhang) 71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastritis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1313
Abbildung (Anhang) 72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastroösophageale Refluxerkrankung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1313
Abbildung (Anhang) 73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hämatochezie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1314
Abbildung (Anhang) 74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hämorrhoiden, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1314
Abbildung (Anhang) 75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hiatushernie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1314
Abbildung (Anhang) 76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Übelkeit, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1315
Abbildung (Anhang) 77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rektalblutung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1315
Abbildung (Anhang) 78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Brechreiz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1315
Abbildung (Anhang) 79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zahnschmerzen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1316

Abbildung (Anhang) 80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erbrechen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1316
Abbildung (Anhang) 81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Asthenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1316
Abbildung (Anhang) 82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Brustkorbschmerz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1317
Abbildung (Anhang) 83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schüttelfrost, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1317
Abbildung (Anhang) 84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gangstörung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1317
Abbildung (Anhang) 85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Grippeähnliche Erkrankung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1318
Abbildung (Anhang) 86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Unwohlsein, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1318
Abbildung (Anhang) 87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1318
Abbildung (Anhang) 88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ödem peripher, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1319
Abbildung (Anhang) 89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1319
Abbildung (Anhang) 90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Periphere Schwellung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1319
Abbildung (Anhang) 91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Cholelithiasis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1320
Abbildung (Anhang) 92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Jahreszeitbedingte Allergie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1320
Abbildung (Anhang) 93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bronchitis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1320
Abbildung (Anhang) 94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zellulitis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1321
Abbildung (Anhang) 95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zystitis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1321
Abbildung (Anhang) 96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastroenteritis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1321
Abbildung (Anhang) 97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Herpes zoster, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1322
Abbildung (Anhang) 98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Grippe, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1322
Abbildung (Anhang) 99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Infektion der unteren Atemwege, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1322
Abbildung (Anhang) 100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nasopharyngitis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1323
Abbildung (Anhang) 101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Pneumonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1323
Abbildung (Anhang) 102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Atemwegsinfektion, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1323

Abbildung (Anhang) 103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rhinitis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1324
Abbildung (Anhang) 104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sinusitis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1324
Abbildung (Anhang) 105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zahnabszess, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1324
Abbildung (Anhang) 106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zahninfektion, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1325
Abbildung (Anhang) 107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Infektion der oberen Atemwege, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1325
Abbildung (Anhang) 108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Thoraxverletzung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1325
Abbildung (Anhang) 109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kontusion, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1326
Abbildung (Anhang) 110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sturz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1326
Abbildung (Anhang) 111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Risswunde, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1326
Abbildung (Anhang) 112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Verletzung der Gliedmaßen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1327
Abbildung (Anhang) 113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Fraktur eines Lendenwirbels, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1327
Abbildung (Anhang) 114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskelzerrung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1327
Abbildung (Anhang) 115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen während eines Eingriffes, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1328
Abbildung (Anhang) 116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rippenfraktur, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1328
Abbildung (Anhang) 117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Alaninaminotransferase erhöht, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1328
Abbildung (Anhang) 118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Aspartataminotransferase erhöht, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1329
Abbildung (Anhang) 119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gewicht erhöht, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1329
Abbildung (Anhang) 120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Appetit vermindert, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1329
Abbildung (Anhang) 121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dehydration, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1330
Abbildung (Anhang) 122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Diabetes mellitus, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1330
Abbildung (Anhang) 123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperglykämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1330
Abbildung (Anhang) 124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperkaliämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1331

Abbildung (Anhang) 125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperlipidämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1331
Abbildung (Anhang) 126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypokalzämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1331
Abbildung (Anhang) 127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyponatriämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1332
Abbildung (Anhang) 128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Knochenschmerzen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1332
Abbildung (Anhang) 129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Leistenschmerzen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1332
Abbildung (Anhang) 130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gelenkschwellung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1333
Abbildung (Anhang) 131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskelspasmen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1333
Abbildung (Anhang) 132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskuläre Schwäche, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1333
Abbildung (Anhang) 133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1334
Abbildung (Anhang) 134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1334
Abbildung (Anhang) 135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Myalgie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1334
Abbildung (Anhang) 136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nackenschmerzen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1335
Abbildung (Anhang) 137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Osteoarthrose, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1335
Abbildung (Anhang) 138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Osteopenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1335
Abbildung (Anhang) 139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Osteoporose, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1336
Abbildung (Anhang) 140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerz in einer Extremität, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1336
Abbildung (Anhang) 141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Basalzellkarzinom, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1336
Abbildung (Anhang) 142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bösartiges Melanom, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1337
Abbildung (Anhang) 143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Seborrhoische Keratose, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN ..	1337
Abbildung (Anhang) 144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Plattenepithelkarzinom der Haut, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1337
Abbildung (Anhang) 145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Amnesie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1338
Abbildung (Anhang) 146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Aufmerksamkeitsstörungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1338
Abbildung (Anhang) 147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schwindelgefühl, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1338

Abbildung (Anhang) 148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kopfschmerz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1339
Abbildung (Anhang) 149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypästhesie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1339
Abbildung (Anhang) 150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lethargie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1339
Abbildung (Anhang) 151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1340
Abbildung (Anhang) 152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Parästhesie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1340
Abbildung (Anhang) 153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Präsynkope, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1340
Abbildung (Anhang) 154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ischialgie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1341
Abbildung (Anhang) 155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Somnolenz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1341
Abbildung (Anhang) 156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Synkope, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1341
Abbildung (Anhang) 157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Tremor, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1342
Abbildung (Anhang) 158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Angst, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1342
Abbildung (Anhang) 159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Depressive Verstimmung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1342
Abbildung (Anhang) 160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Depression, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1343
Abbildung (Anhang) 161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schlaflosigkeit, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1343
Abbildung (Anhang) 162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1343
Abbildung (Anhang) 163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Blasenspasmus, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1344
Abbildung (Anhang) 164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Chronische Nierenerkrankung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1344
Abbildung (Anhang) 165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dysurie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1344
Abbildung (Anhang) 166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Symptome der unteren Harnwege, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1345
Abbildung (Anhang) 167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Harndrang, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1345
Abbildung (Anhang) 168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nierenzyste, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1345
Abbildung (Anhang) 169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nierenversagen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1346
Abbildung (Anhang) 170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Harninkontinenz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1346
Abbildung (Anhang) 171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gynäkomastie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1346

Abbildung (Anhang) 172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Beckenschmerz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1347
Abbildung (Anhang) 173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1347
Abbildung (Anhang) 174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Husten, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1347
Abbildung (Anhang) 175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dyspnoe, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1348
Abbildung (Anhang) 176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Epistaxis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1348
Abbildung (Anhang) 177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nasenverstopfung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1348
Abbildung (Anhang) 178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen im Oropharynx, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1349
Abbildung (Anhang) 179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rhinorrhoe, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1349
Abbildung (Anhang) 180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Keratosi actinica, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1349
Abbildung (Anhang) 181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kontaktdermatitis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1350
Abbildung (Anhang) 182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Trockene Haut, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1350
Abbildung (Anhang) 183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ekzem, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1350
Abbildung (Anhang) 184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erythem, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1351
Abbildung (Anhang) 185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperhidrose, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1351
Abbildung (Anhang) 186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Pruritus generalisiert, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1351
Abbildung (Anhang) 187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Makulöser Ausschlag, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1352
Abbildung (Anhang) 188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ausschlag mit Juckreiz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN...	1352
Abbildung (Anhang) 189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hautläsion, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1352
Abbildung (Anhang) 190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Urtikaria, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1353
Abbildung (Anhang) 191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypertonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1353
Abbildung (Anhang) 192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypotonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1353
Abbildung (Anhang) 193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Pneumonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1354
Abbildung (Anhang) 194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1354

Abbildung (Anhang) 195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1354
Abbildung (Anhang) 196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Hämaturie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1355
Abbildung (Anhang) 197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Hydronephrose, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN .	1355
Abbildung (Anhang) 198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Anämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1355
Abbildung (Anhang) 199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1356
Abbildung (Anhang) 200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Katarakt, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1356
Abbildung (Anhang) 201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Pneumonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1356
Abbildung (Anhang) 202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1357
Abbildung (Anhang) 203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Sturz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1357
Abbildung (Anhang) 204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Gewicht erniedrigt, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1357
Abbildung (Anhang) 205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Rückenschmerzen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1358
Abbildung (Anhang) 206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Synkope, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1358
Abbildung (Anhang) 207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1358
Abbildung (Anhang) 208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Hämaturie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1359
Abbildung (Anhang) 209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Nierenversagen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1359
Abbildung (Anhang) 210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Ausschlag, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1359
Abbildung (Anhang) 211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Ausschlag makulo-papulös, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1360
Abbildung (Anhang) 212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Hypertonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1360
Abbildung (Anhang) 213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Lymphadenopathie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1360
Abbildung (Anhang) 214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Herz- und Atemstillstand, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1361
Abbildung (Anhang) 215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1361
Abbildung (Anhang) 216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Diarrhö, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1361

Abbildung (Anhang) 217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Ermüdung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1362
Abbildung (Anhang) 218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Schwindelgefühl, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1362
Abbildung (Anhang) 219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Nierenversagen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1362
Abbildung (Anhang) 220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Dyspnoe, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1363
Abbildung (Anhang) 221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Hypertonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1363

Dieser Anhang enthält die Kaplan-Meier Kurven der nicht-signifikanten Bevorzugten Begriffe und System-Organ-Klassen für die Studie SPARTAN

SPARTAN – 1. Datenschnitt

1. System-Organ-Klasse

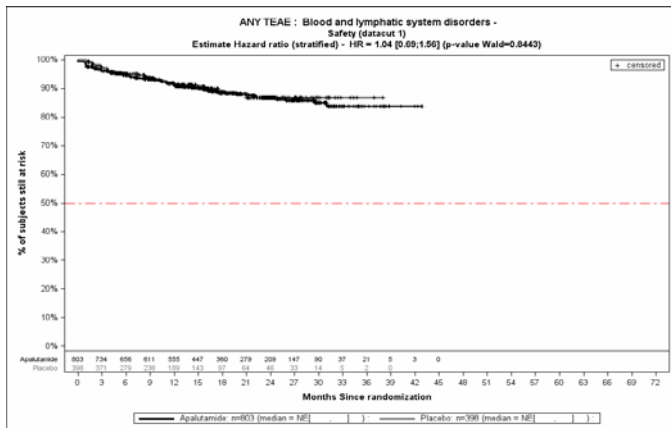


Abbildung (Anhang) 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

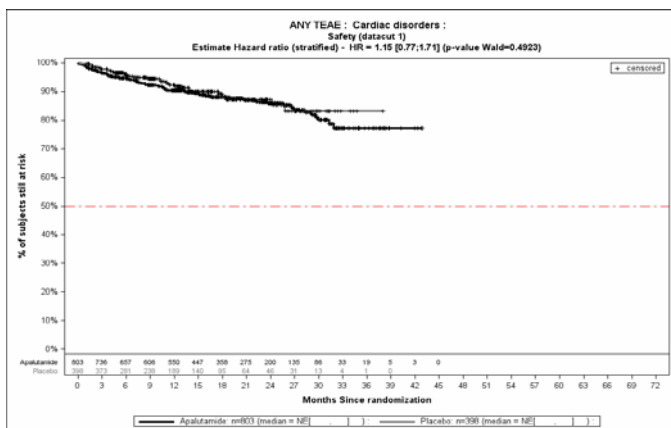


Abbildung (Anhang) 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

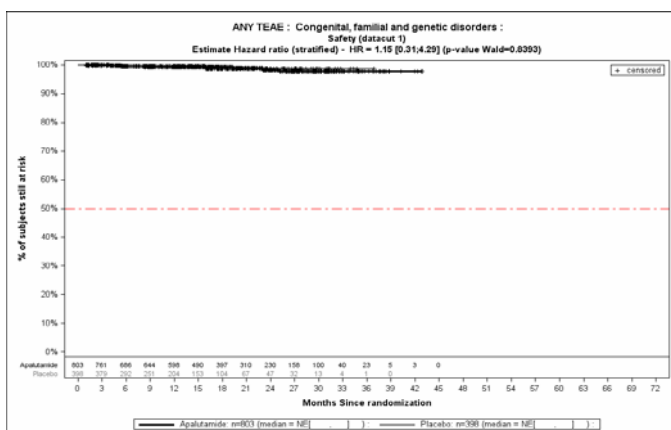


Abbildung (Anhang) 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

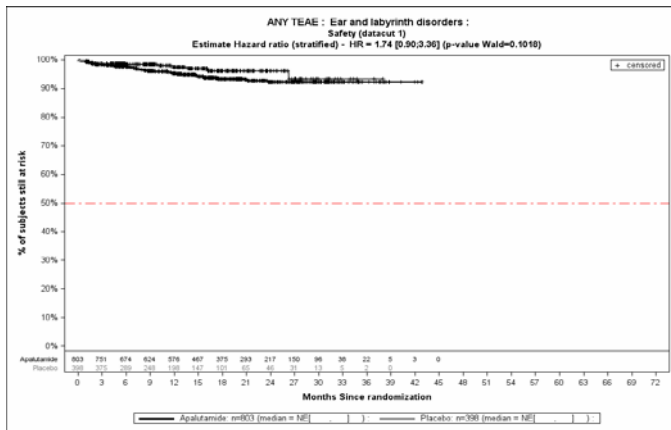


Abbildung (Anhang) 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

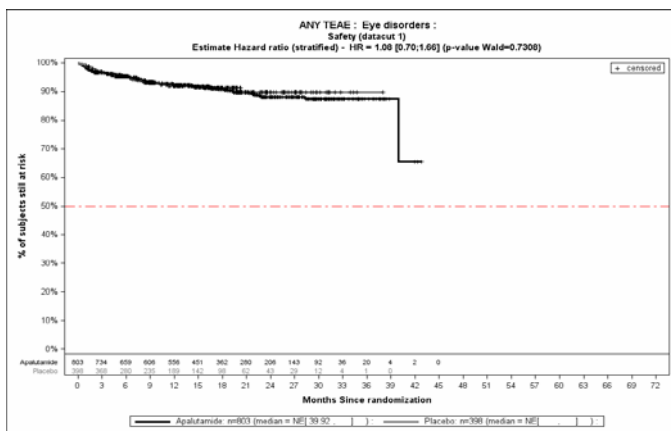


Abbildung (Anhang) 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

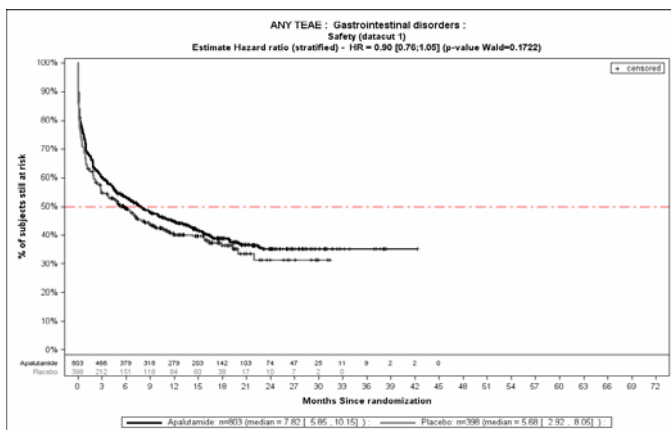


Abbildung (Anhang) 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

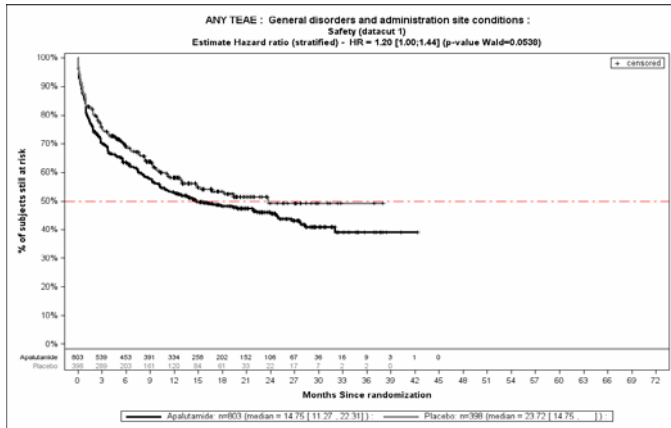


Abbildung (Anhang) 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

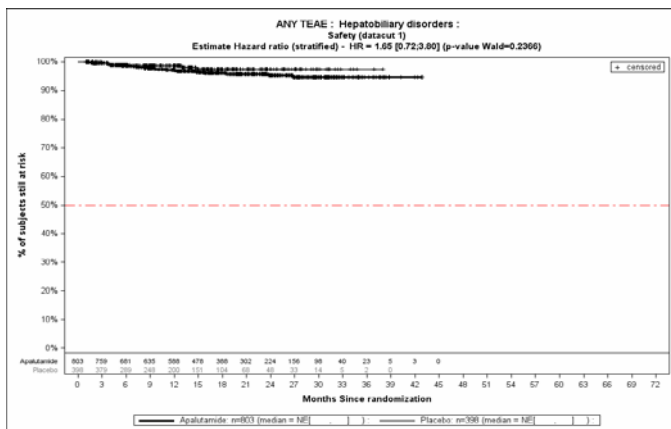


Abbildung (Anhang) 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

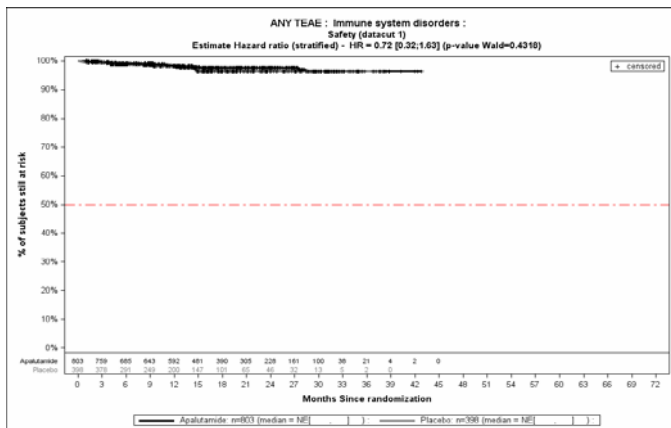


Abbildung (Anhang) 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Immunsystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

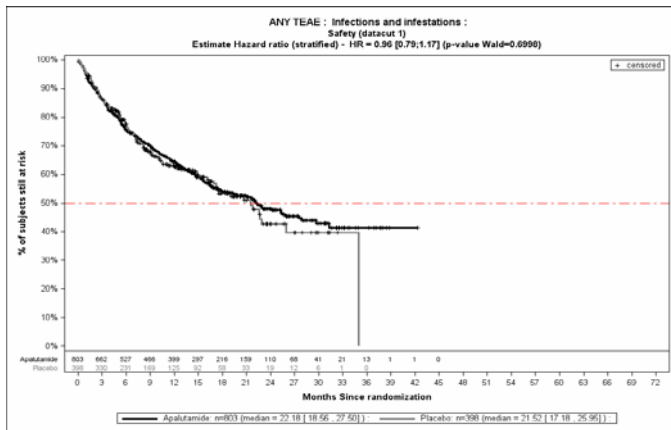


Abbildung (Anhang) 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

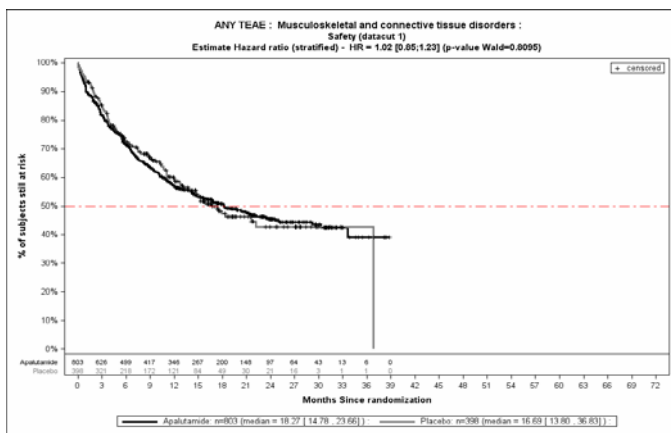


Abbildung (Anhang) 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

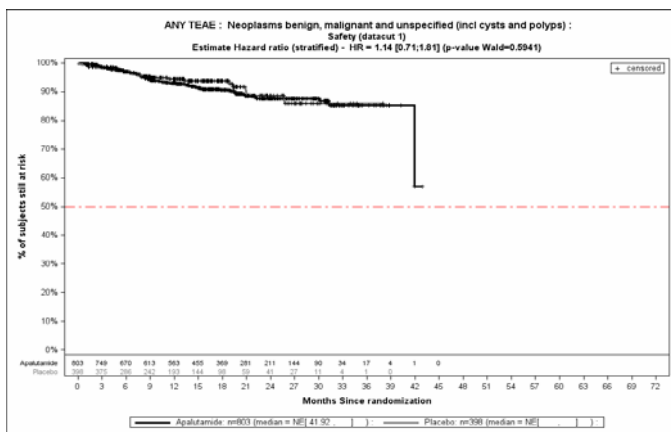


Abbildung (Anhang) 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

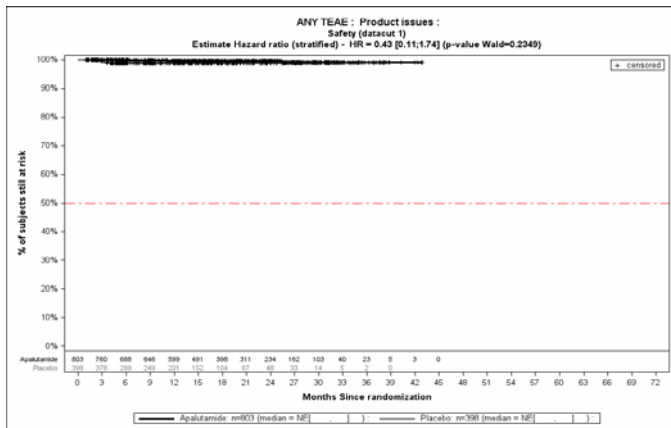


Abbildung (Anhang) 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Produktprobleme, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

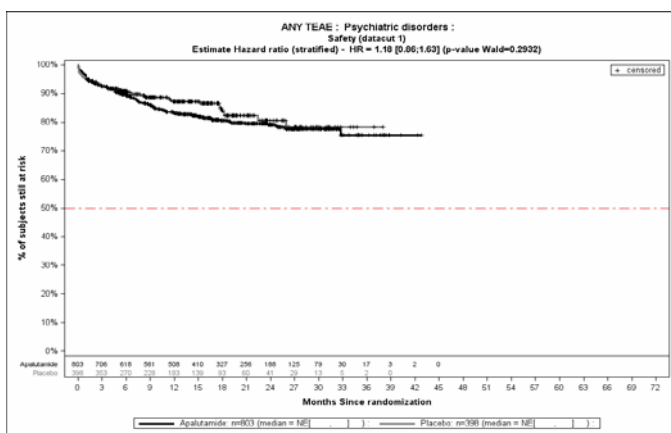


Abbildung (Anhang) 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

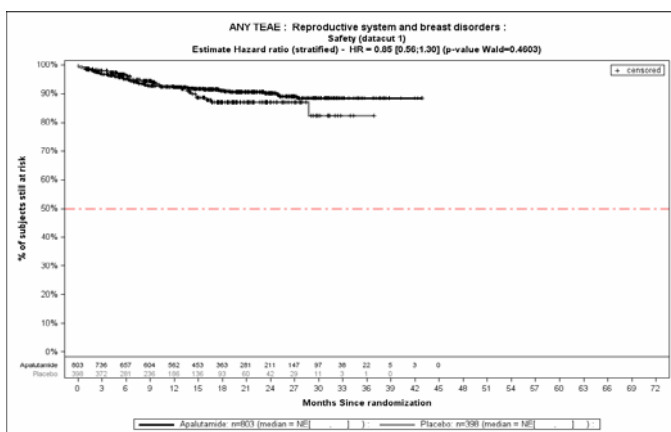


Abbildung (Anhang) 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

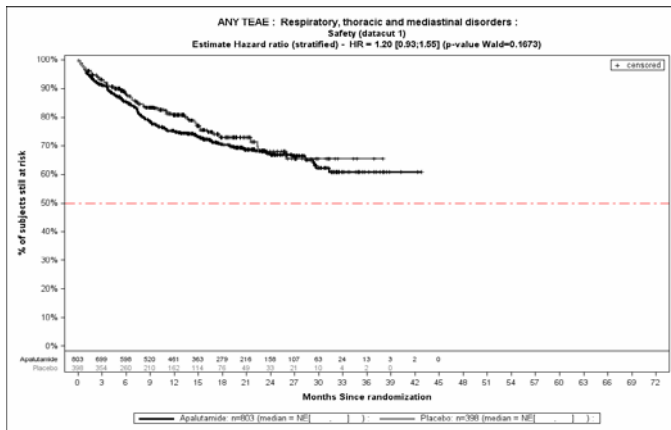


Abbildung (Anhang) 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

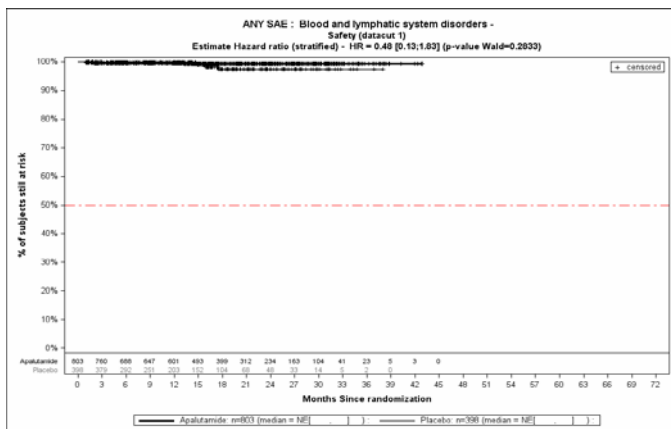


Abbildung (Anhang) 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

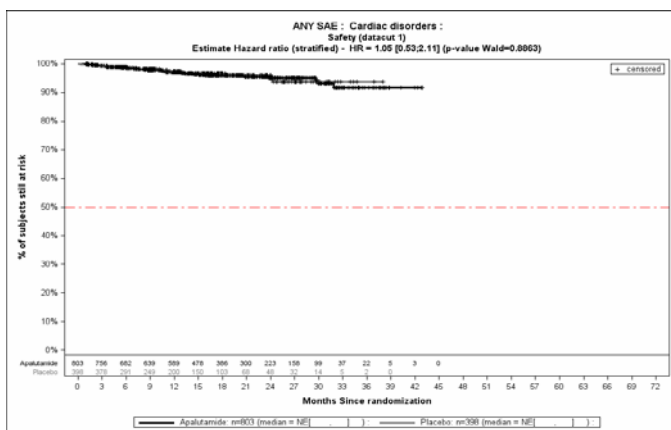


Abbildung (Anhang) 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

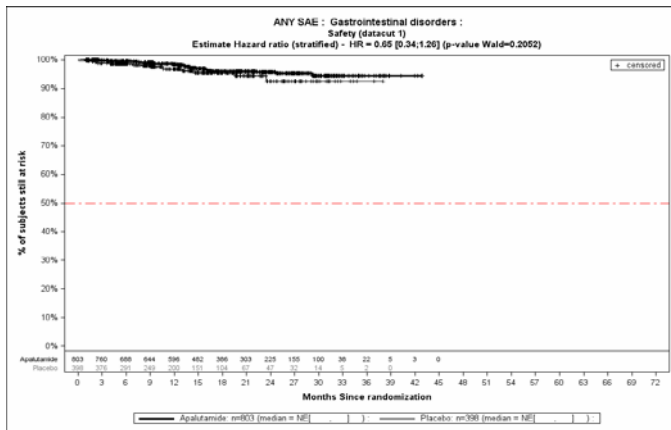


Abbildung (Anhang) 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

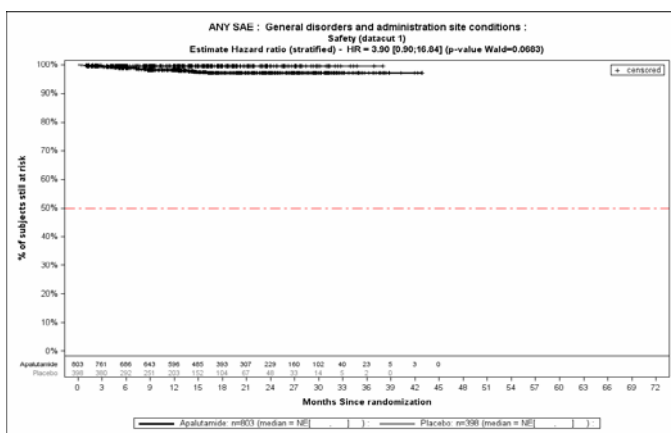


Abbildung (Anhang) 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

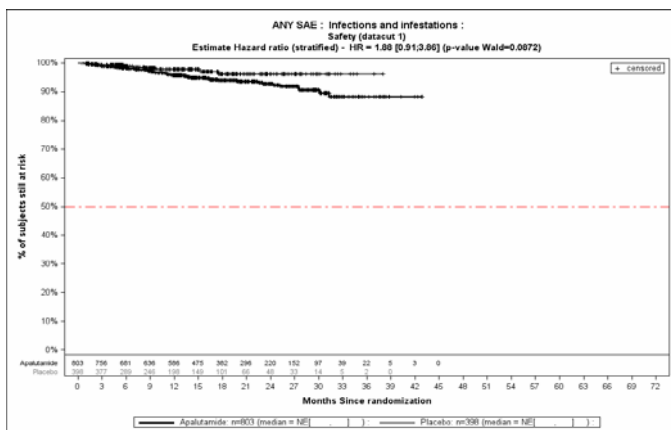


Abbildung (Anhang) 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

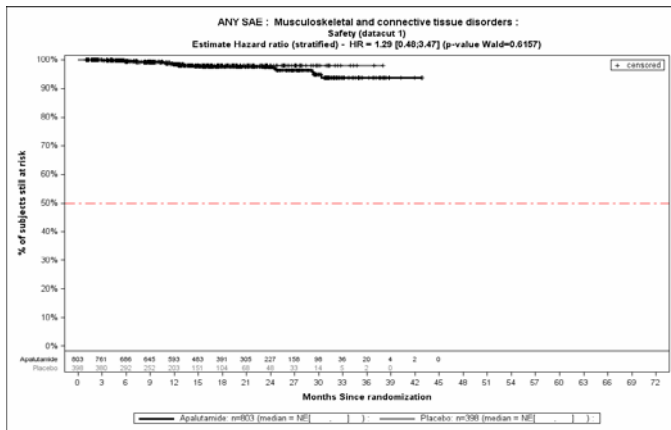


Abbildung (Anhang) 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

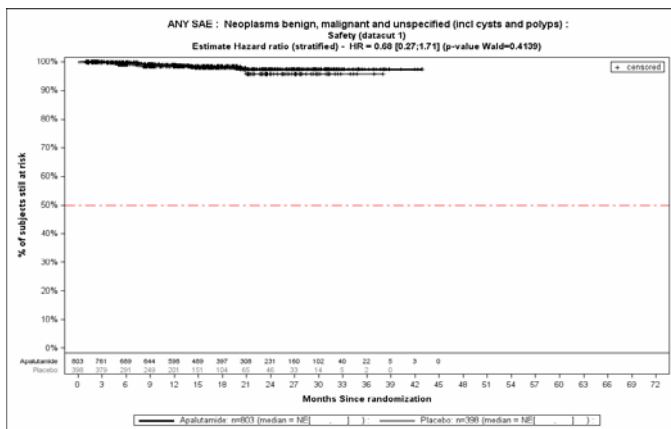


Abbildung (Anhang) 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

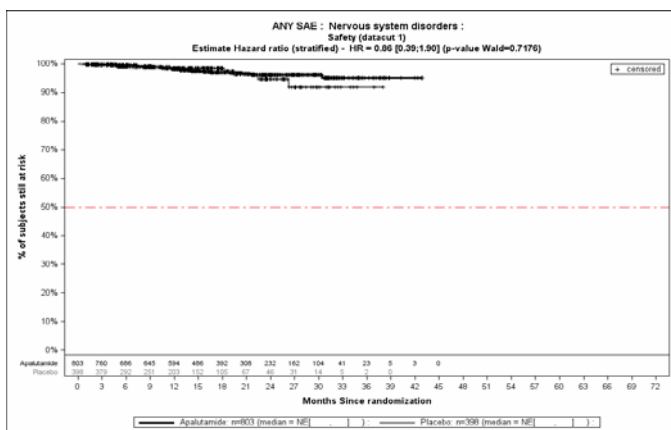


Abbildung (Anhang) 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

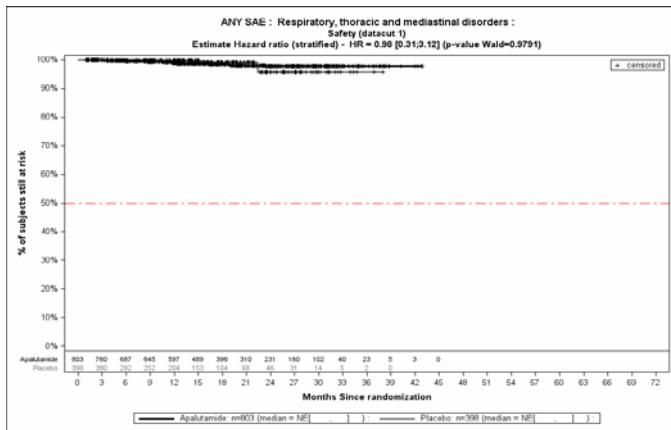


Abbildung (Anhang) 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

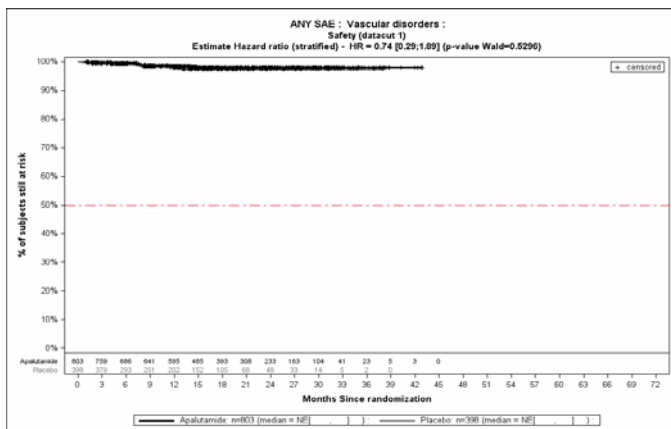


Abbildung (Anhang) 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

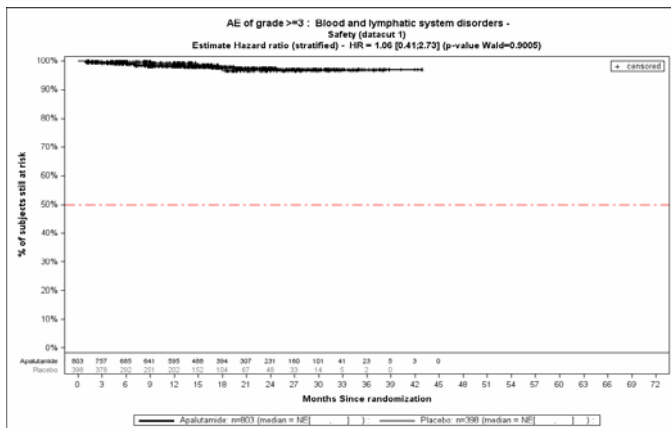


Abbildung (Anhang) 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

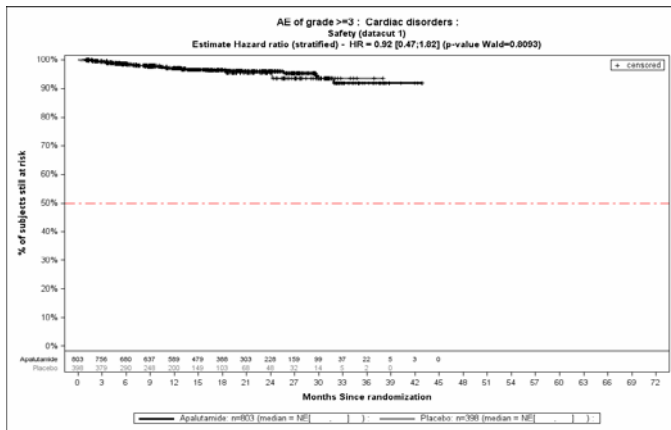


Abbildung (Anhang) 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

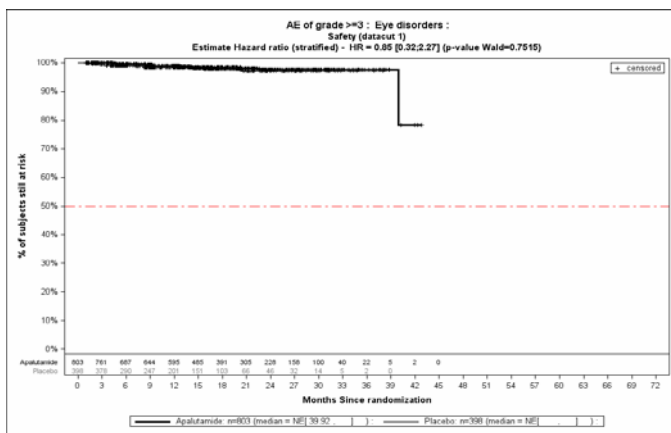


Abbildung (Anhang) 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

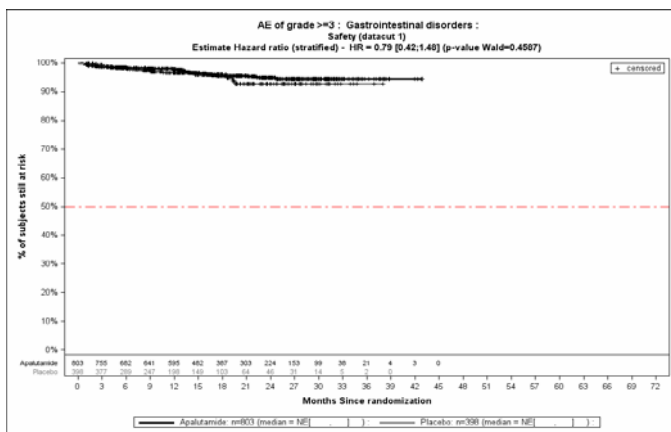


Abbildung (Anhang) 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

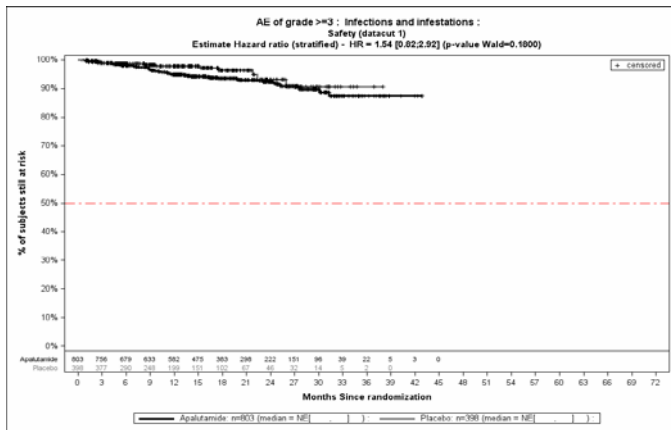


Abbildung (Anhang) 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

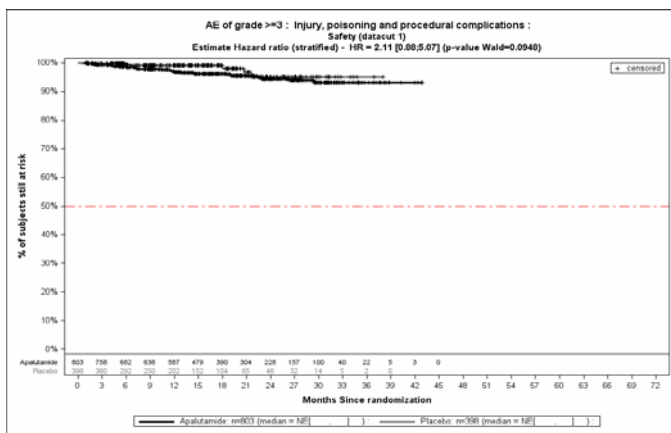


Abbildung (Anhang) 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

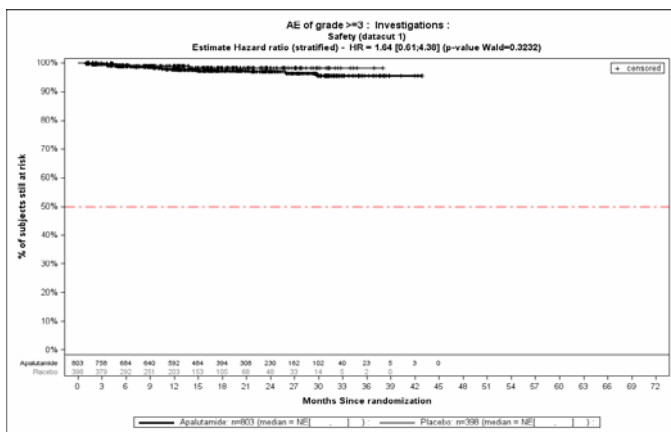


Abbildung (Anhang) 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

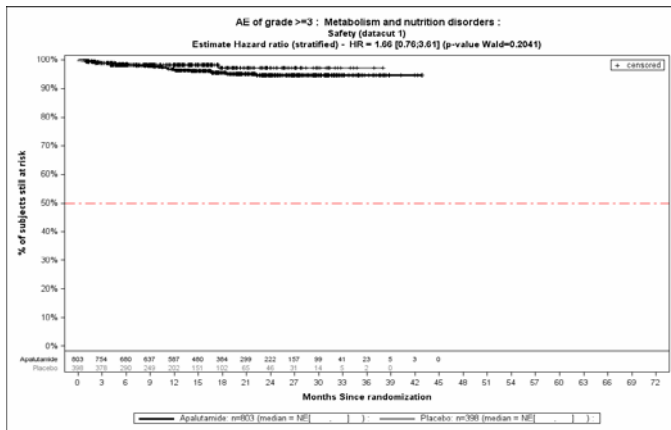


Abbildung (Anhang) 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

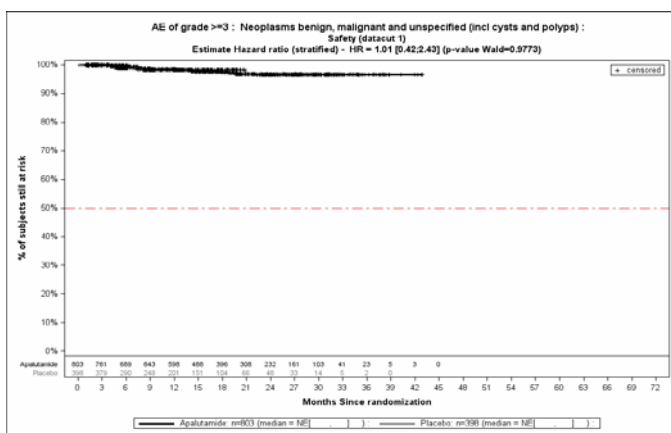


Abbildung (Anhang) 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

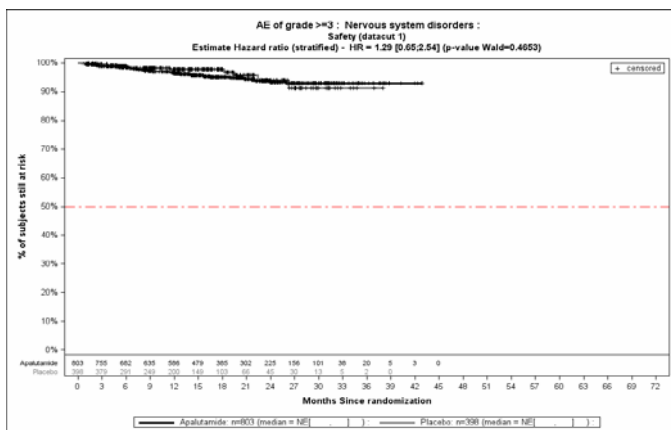


Abbildung (Anhang) 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

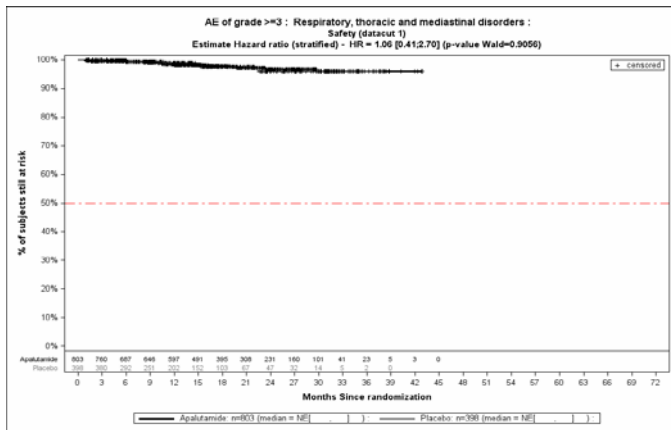


Abbildung (Anhang) 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

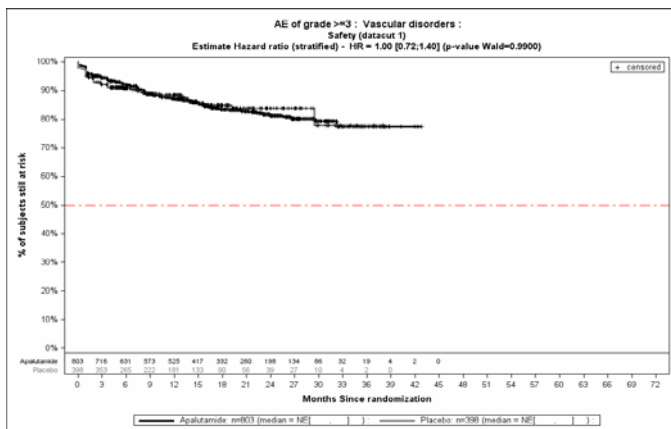


Abbildung (Anhang) 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

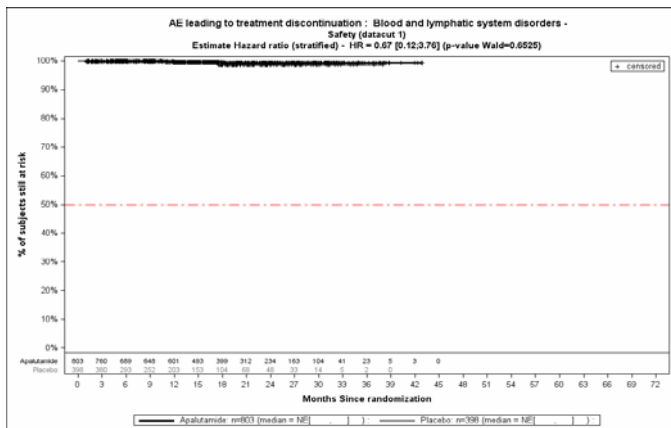


Abbildung (Anhang) 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

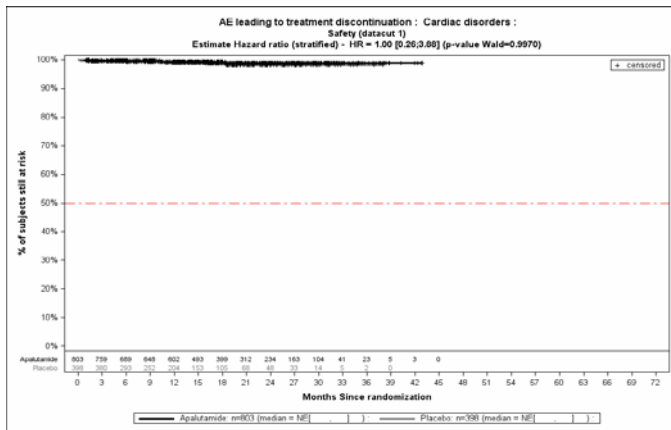


Abbildung (Anhang) 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

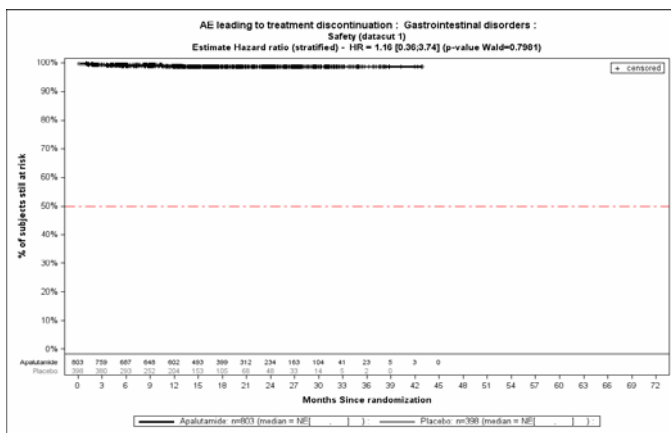


Abbildung (Anhang) 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

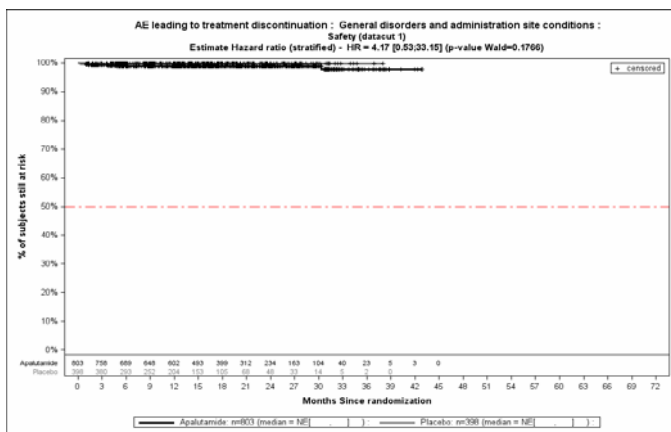


Abbildung (Anhang) 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

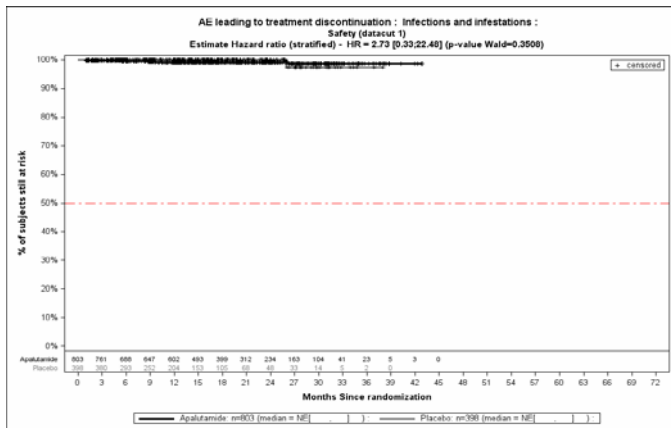


Abbildung (Anhang) 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

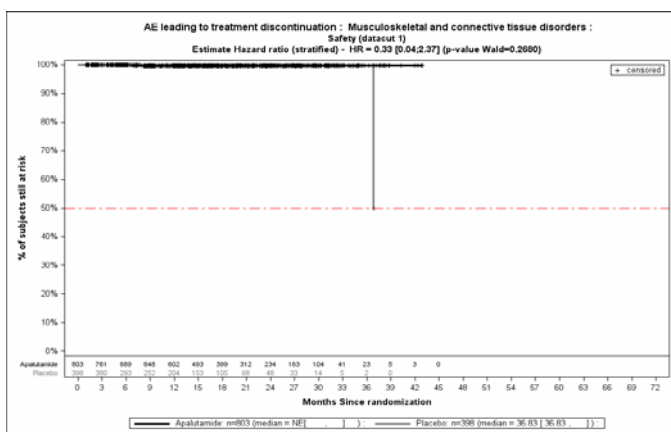


Abbildung (Anhang) 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

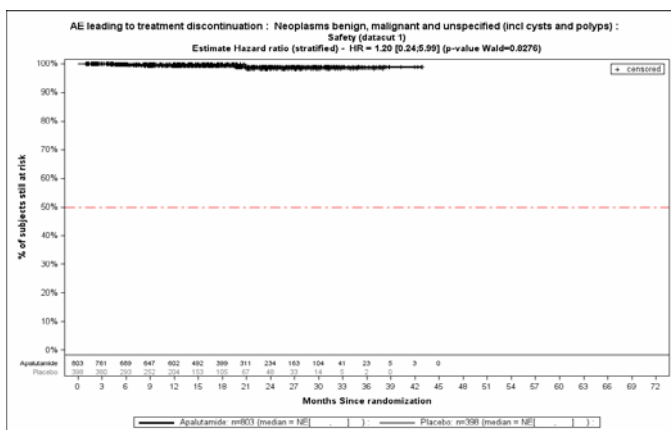


Abbildung (Anhang) 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

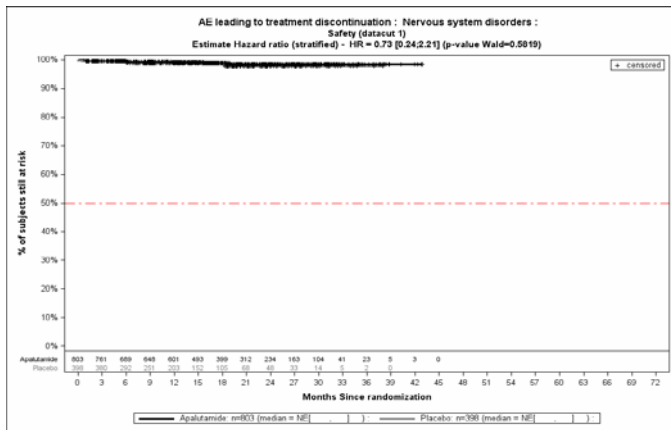


Abbildung (Anhang) 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

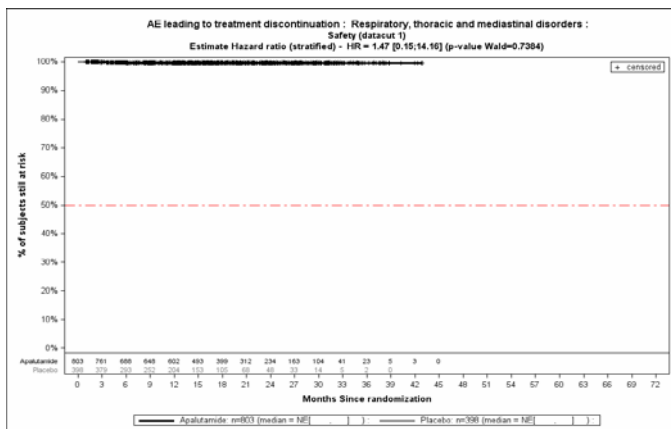


Abbildung (Anhang) 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

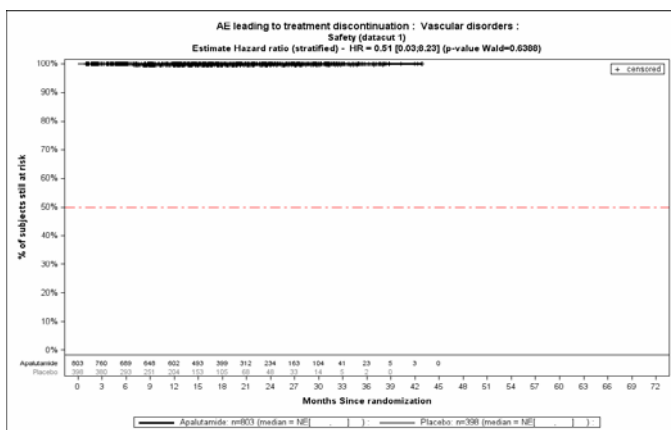


Abbildung (Anhang) 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

2. Bevorzugte Begriffe

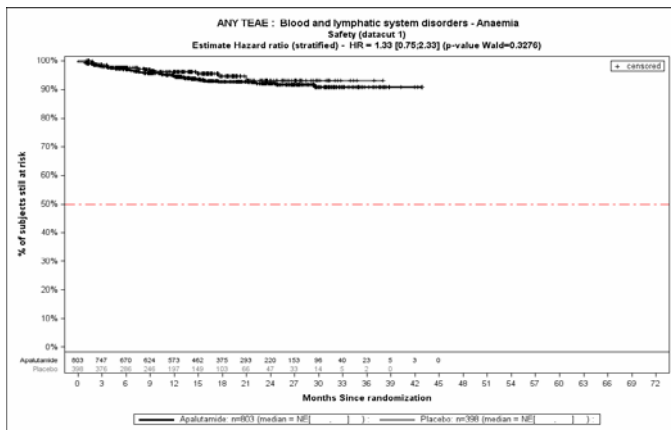


Abbildung (Anhang) 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Anämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

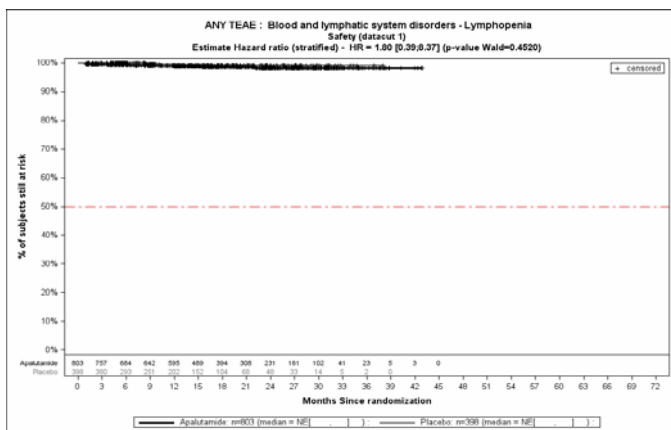


Abbildung (Anhang) 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lymphopenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

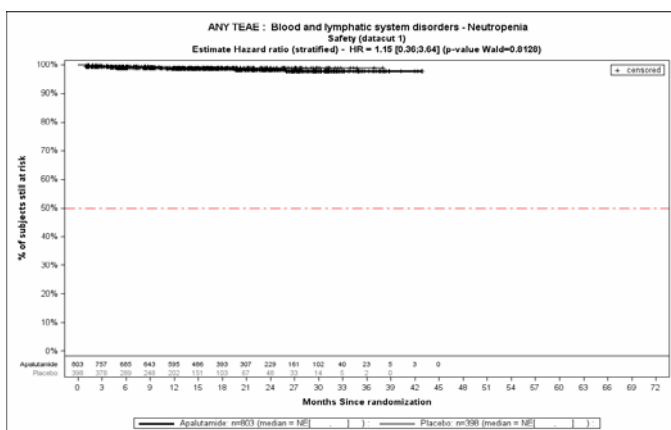


Abbildung (Anhang) 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Neutropenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

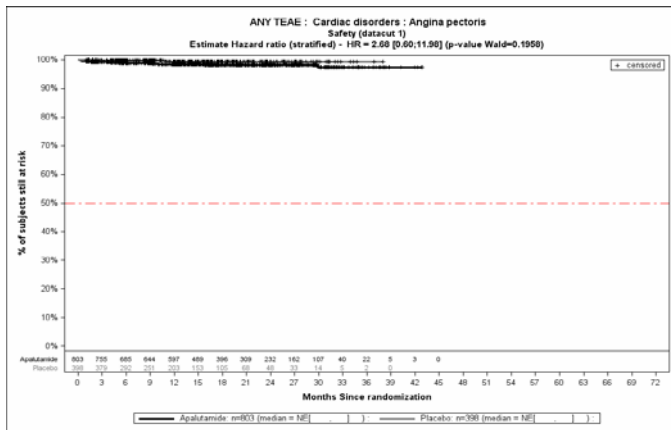


Abbildung (Anhang) 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Angina pectoris, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

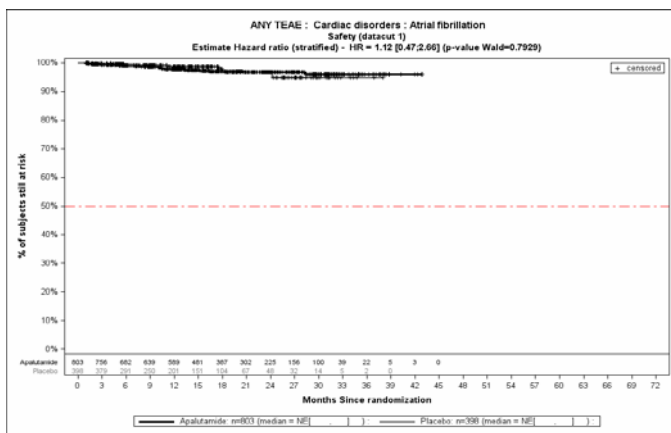


Abbildung (Anhang) 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

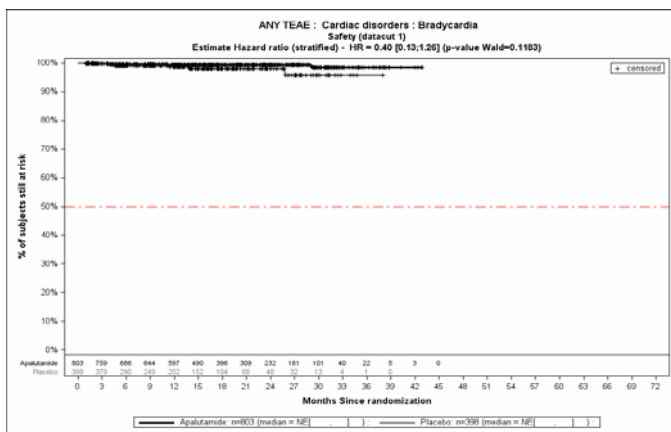


Abbildung (Anhang) 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bradykardie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

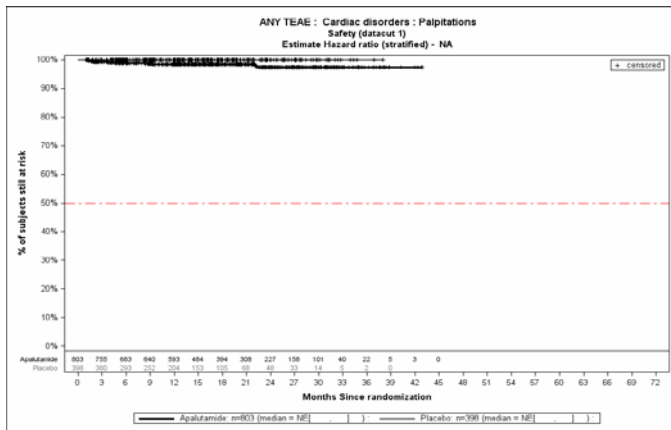


Abbildung (Anhang) 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Palpitationen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

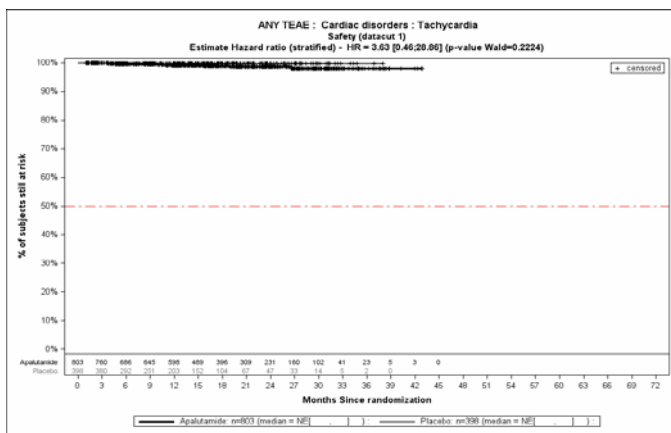


Abbildung (Anhang) 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Tachykardie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

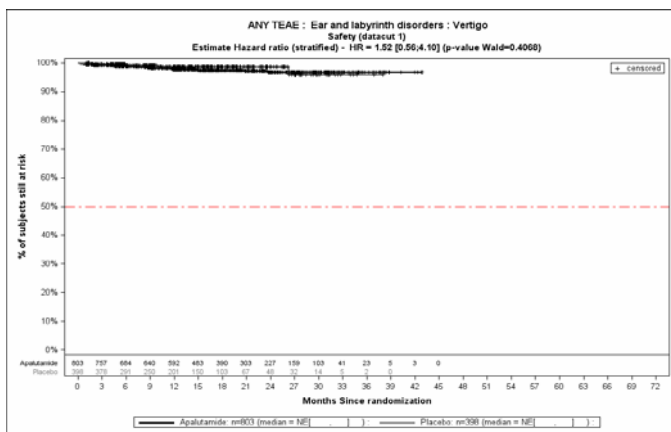


Abbildung (Anhang) 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Vertigo, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

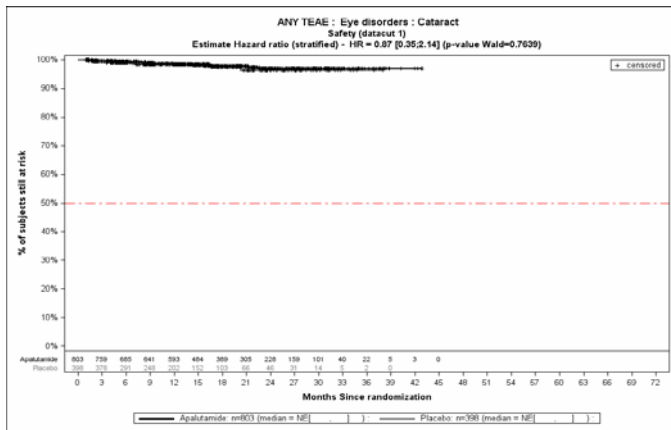


Abbildung (Anhang) 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Katarakt, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

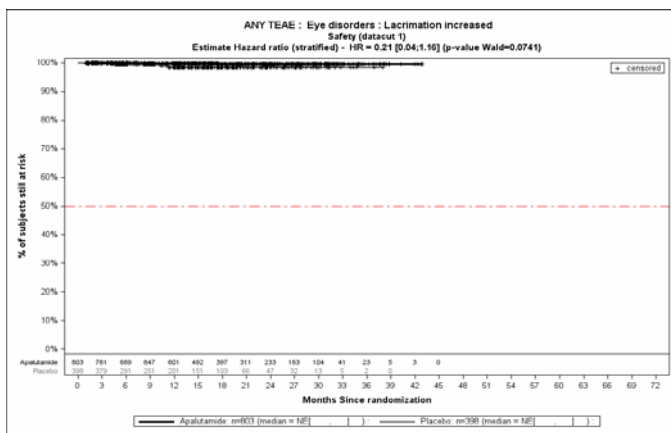


Abbildung (Anhang) 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Tränensekretion verstärkt, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

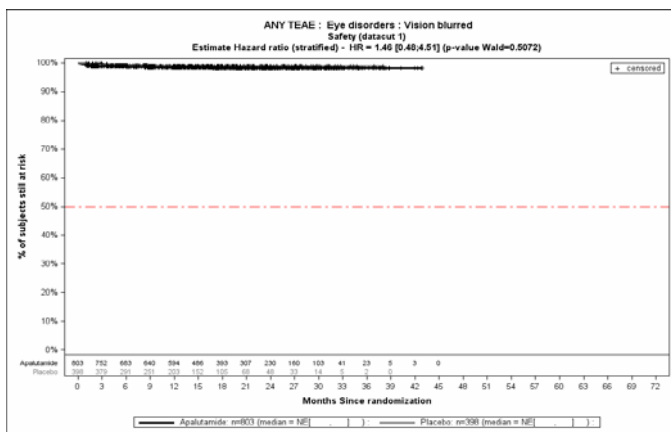


Abbildung (Anhang) 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sehen verschwommen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

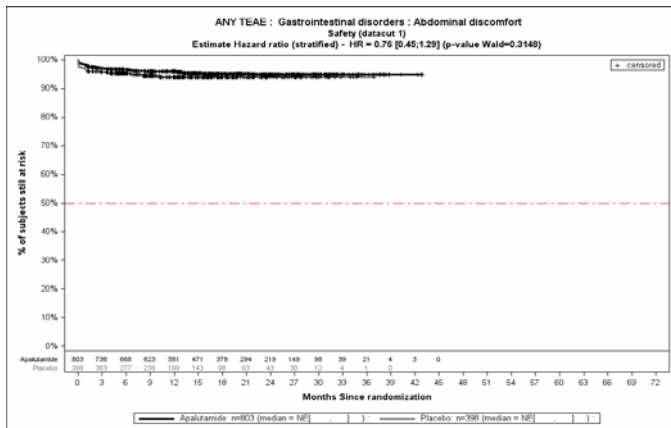


Abbildung (Anhang) 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Abdominale Beschwerden, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

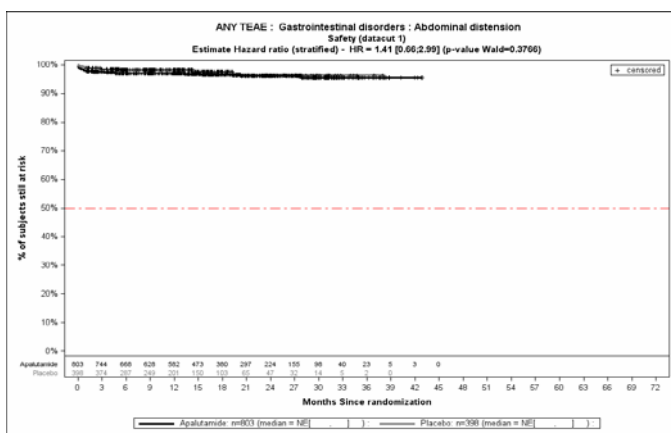


Abbildung (Anhang) 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bauch aufgetrieben, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

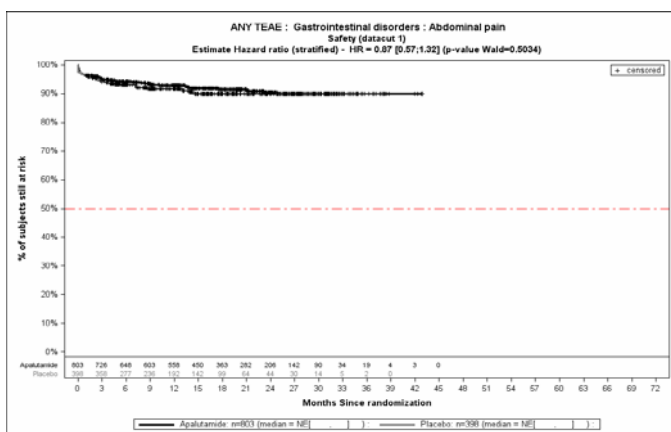


Abbildung (Anhang) 63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

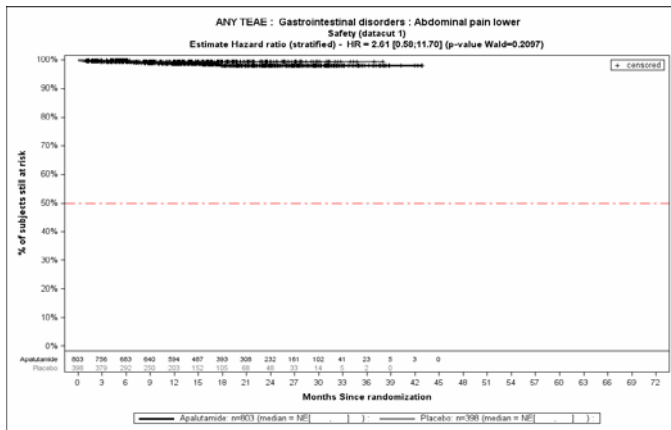


Abbildung (Anhang) 64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen Unterbauch, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

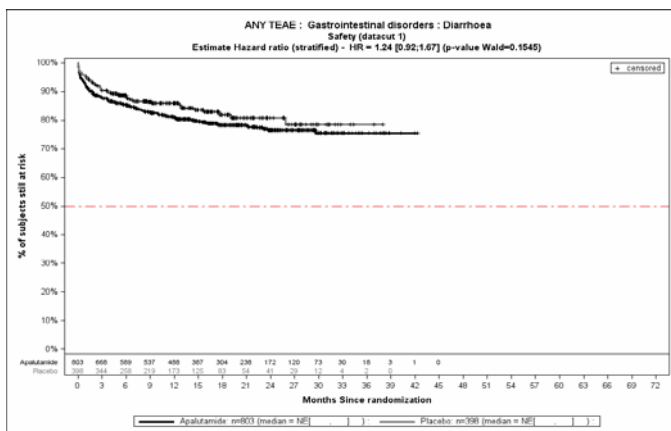


Abbildung (Anhang) 65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Diarrhö, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

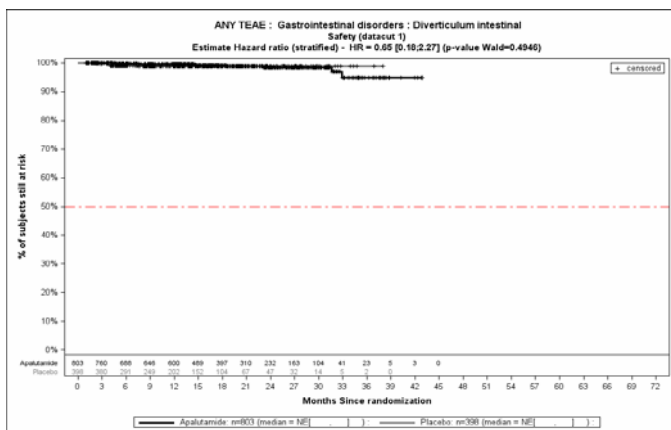


Abbildung (Anhang) 66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Darmdivertikel, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

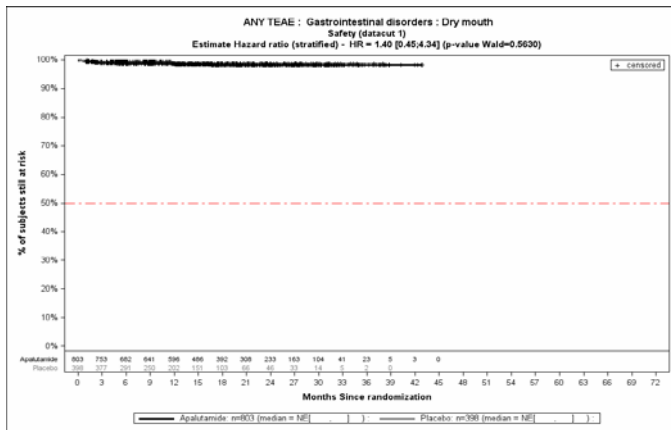


Abbildung (Anhang) 67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Mundtrockenheit, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

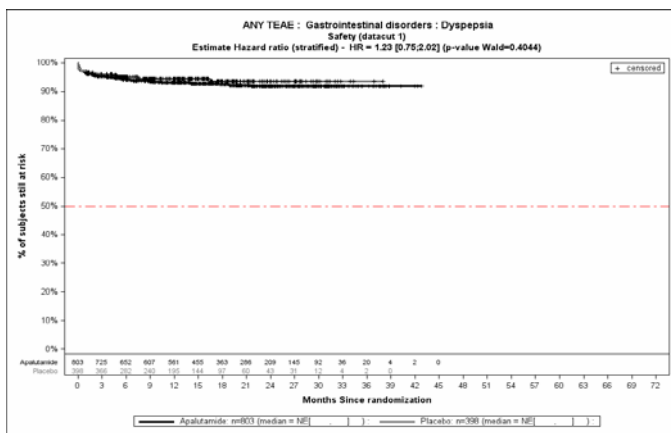


Abbildung (Anhang) 68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dyspepsie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

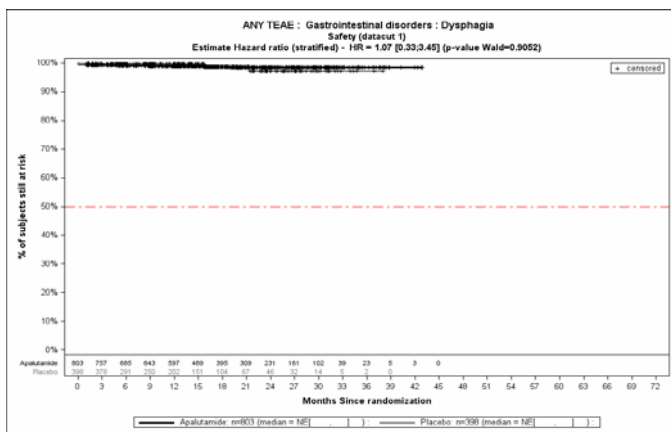


Abbildung (Anhang) 69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dysphagie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

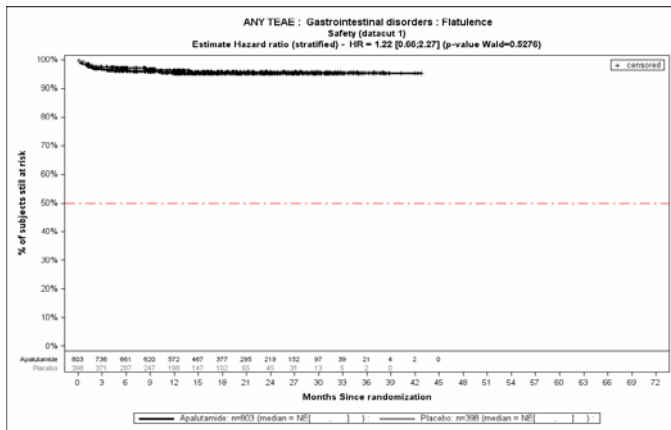


Abbildung (Anhang) 70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Flatulenz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

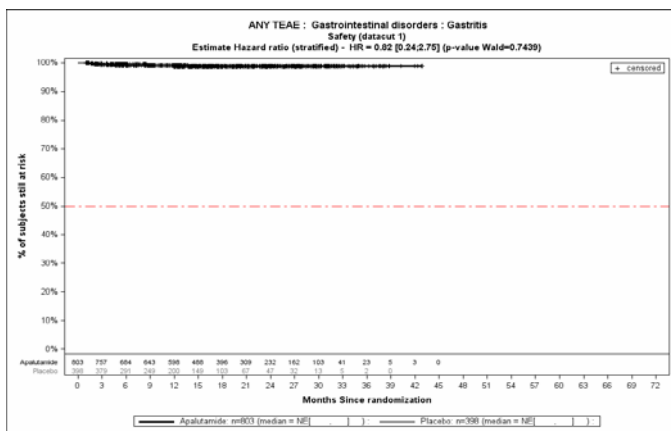


Abbildung (Anhang) 71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastritis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

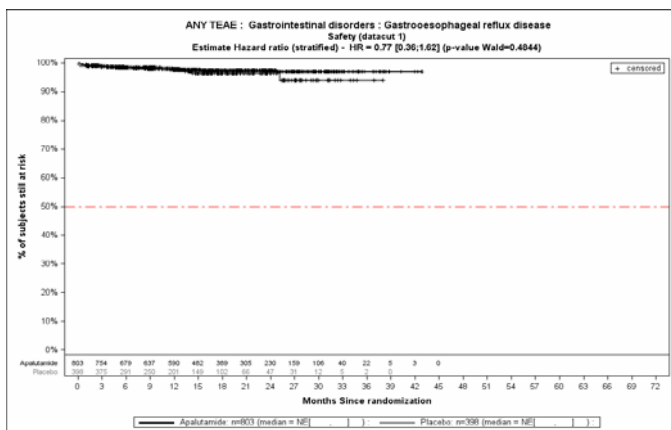


Abbildung (Anhang) 72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastroösophageale Refluxerkrankung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

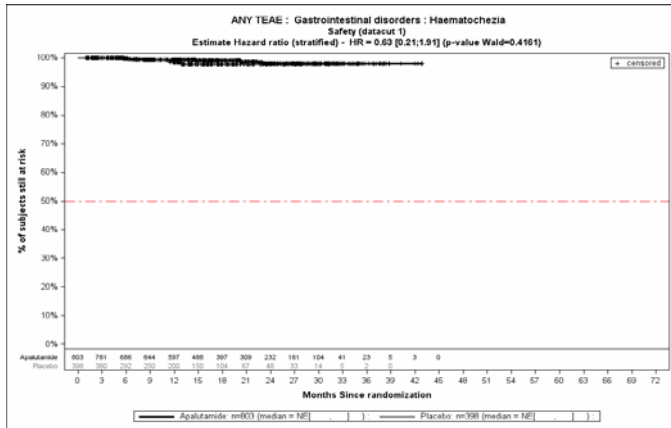


Abbildung (Anhang) 73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hämatochezie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

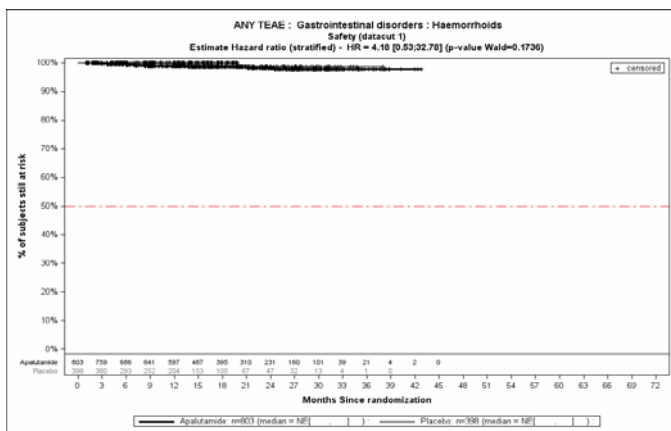


Abbildung (Anhang) 74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hämorrhoiden, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

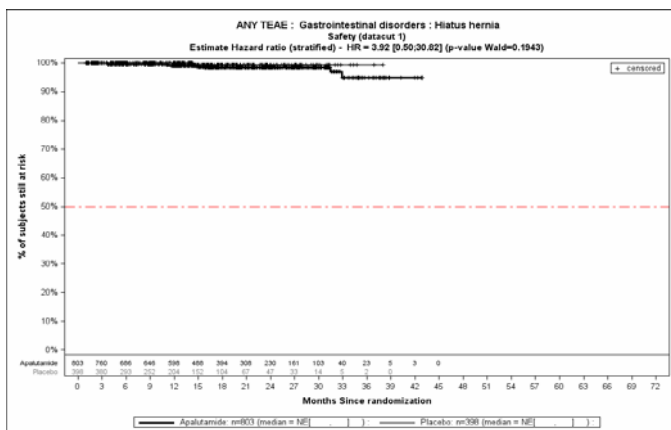


Abbildung (Anhang) 75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hiatushernie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

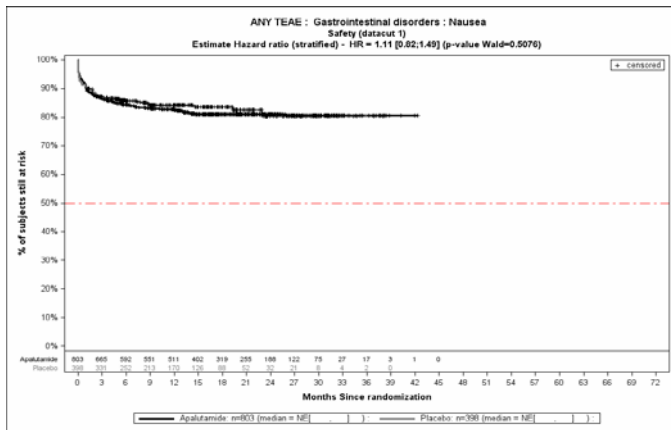


Abbildung (Anhang) 76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Übelkeit, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

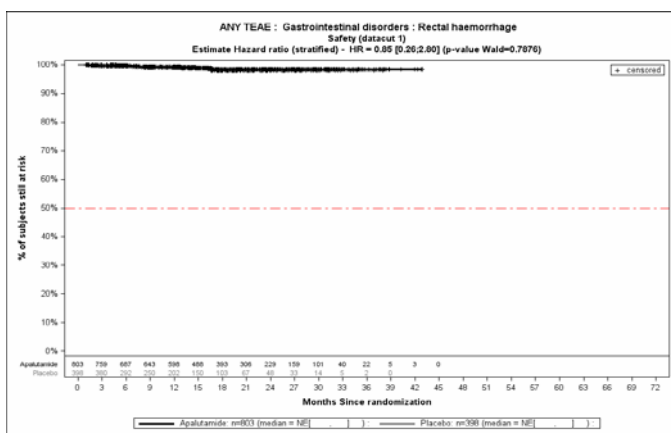


Abbildung (Anhang) 77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rektalblutung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

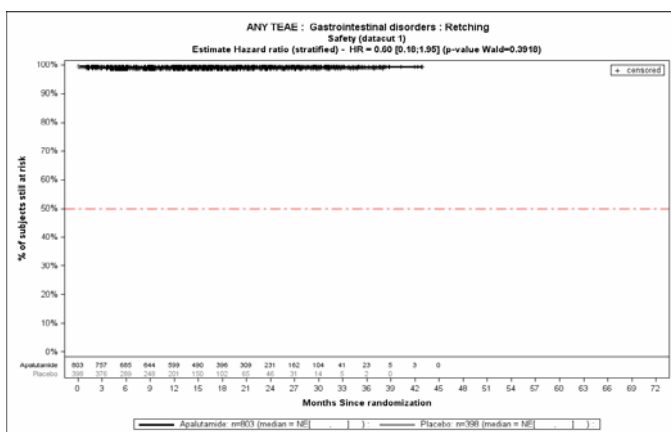


Abbildung (Anhang) 78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Brechreiz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

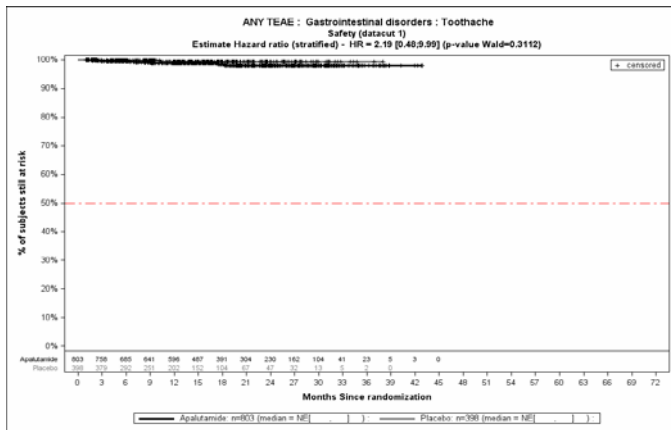


Abbildung (Anhang) 79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zahnschmerzen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

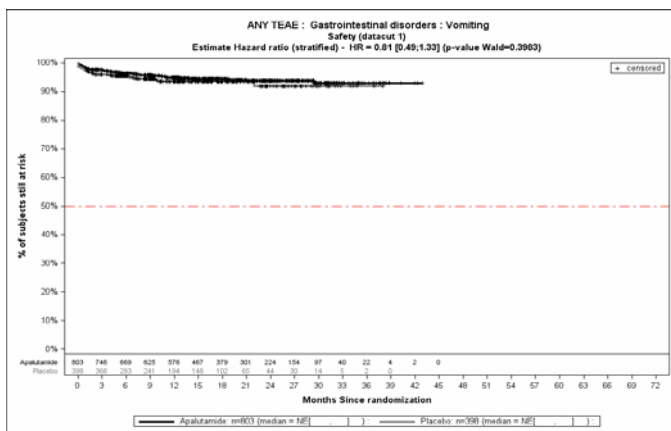


Abbildung (Anhang) 80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erbrechen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

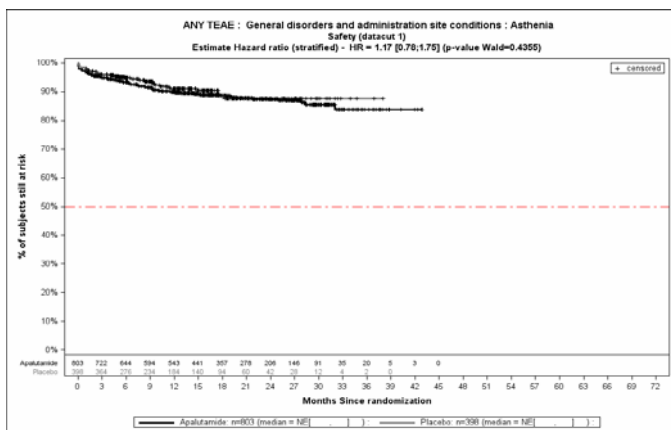


Abbildung (Anhang) 81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Asthenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

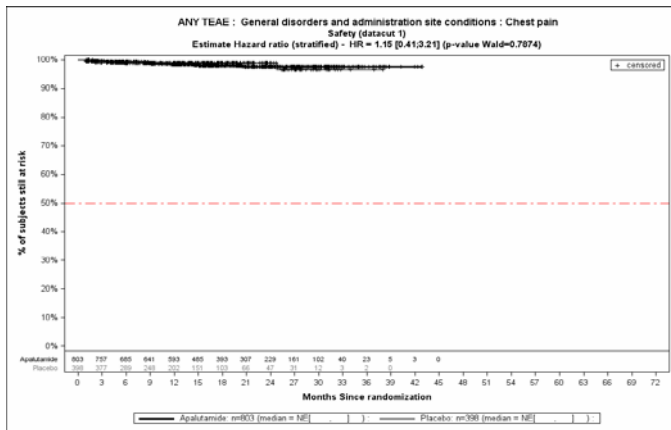


Abbildung (Anhang) 82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Brustkorbschmerz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

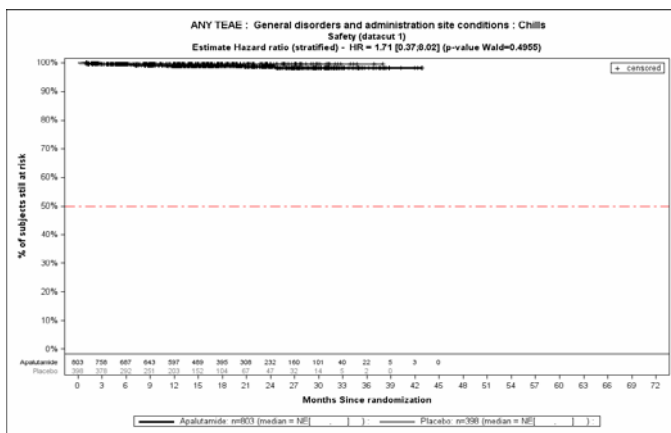


Abbildung (Anhang) 83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schüttelfrost, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

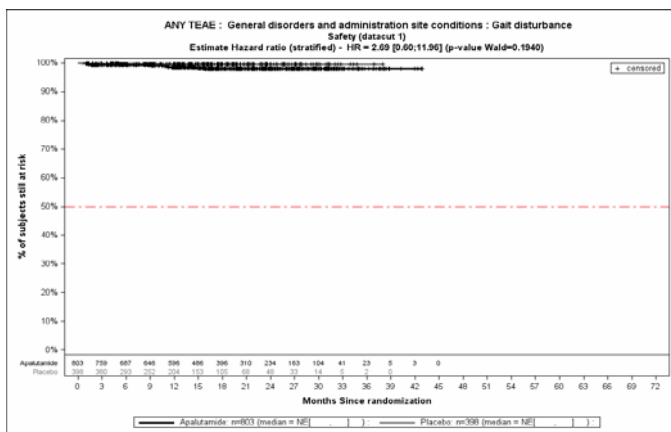


Abbildung (Anhang) 84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gangstörung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

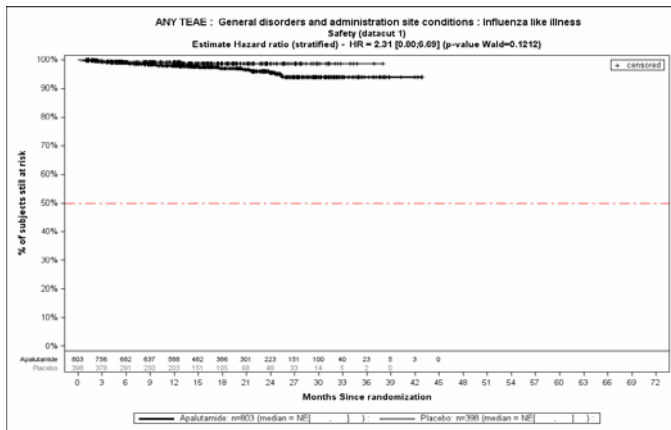


Abbildung (Anhang) 85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Grippeähnliche Erkrankung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

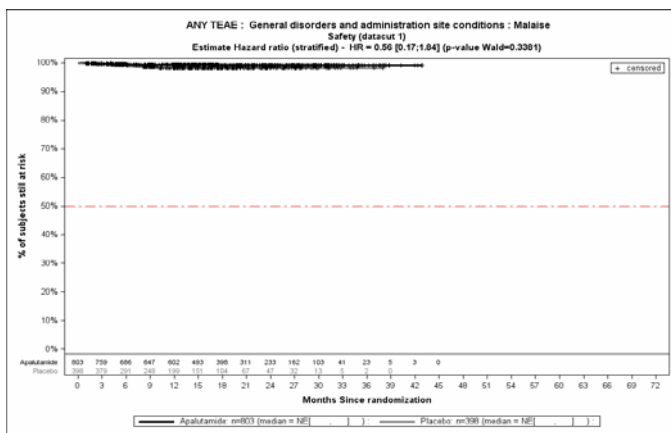


Abbildung (Anhang) 86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Unwohlsein, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

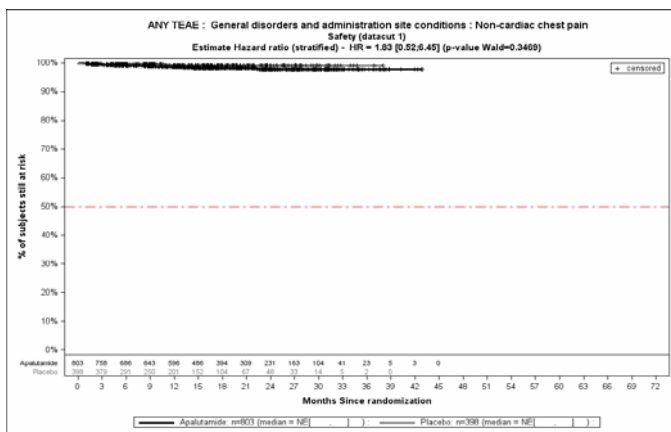


Abbildung (Anhang) 87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

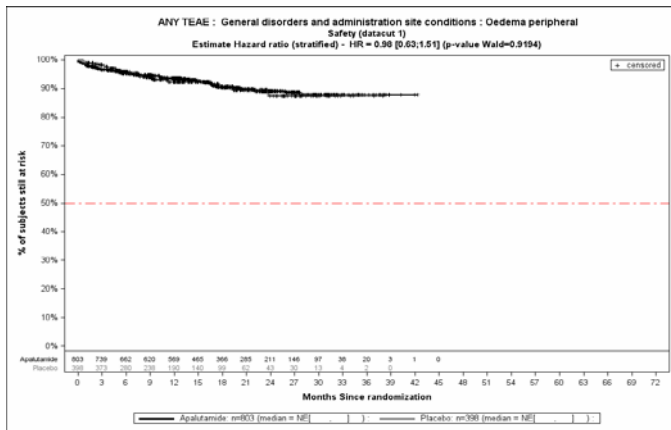


Abbildung (Anhang) 88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ödem peripher, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

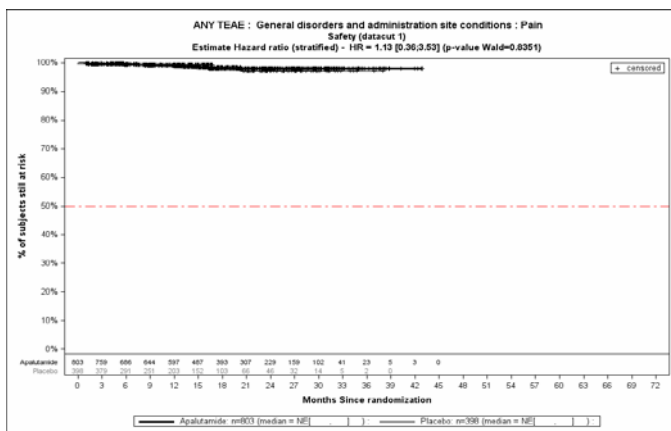


Abbildung (Anhang) 89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

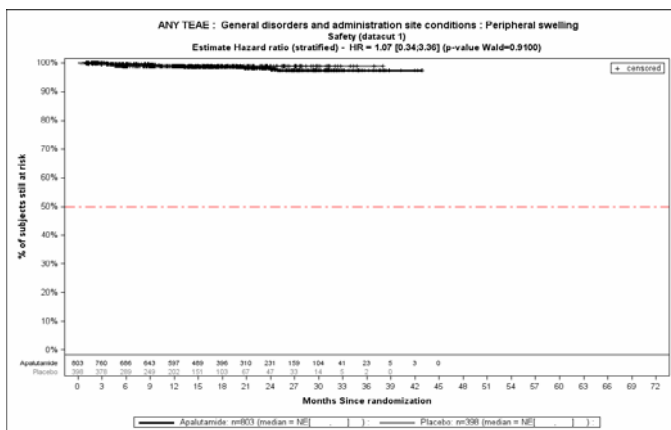


Abbildung (Anhang) 90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Periphere Schwellung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

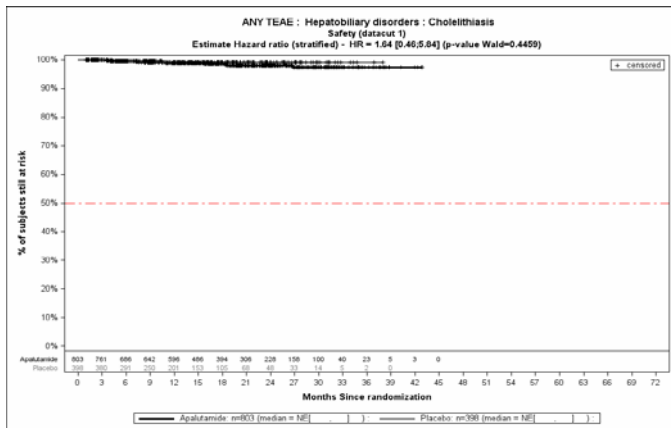


Abbildung (Anhang) 91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Cholelithiasis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

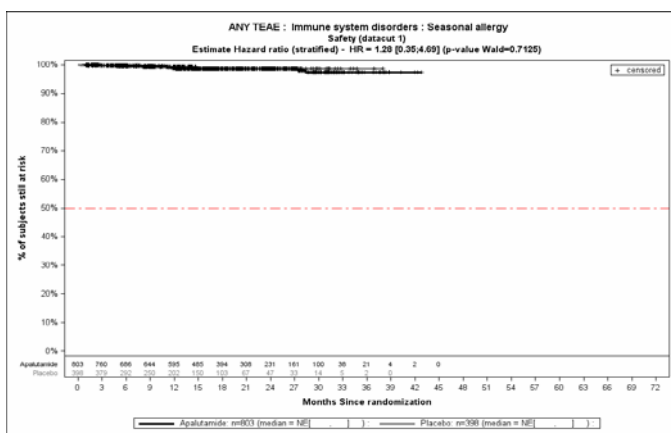


Abbildung (Anhang) 92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Jahreszeitbedingte Allergie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

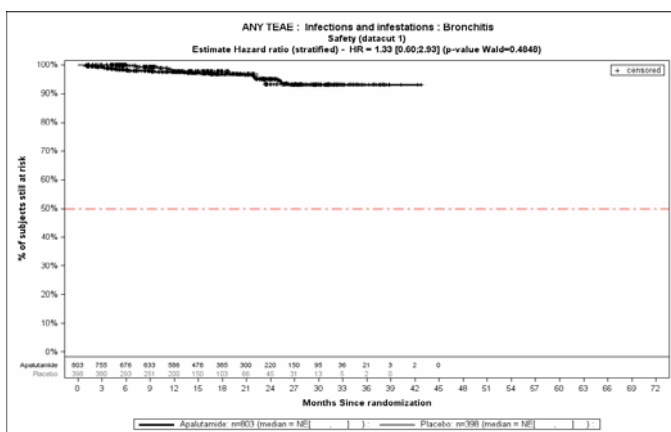


Abbildung (Anhang) 93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bronchitis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

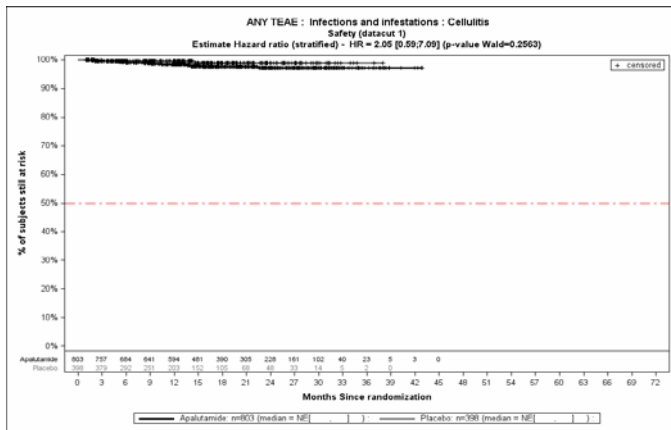


Abbildung (Anhang) 94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zellulitis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

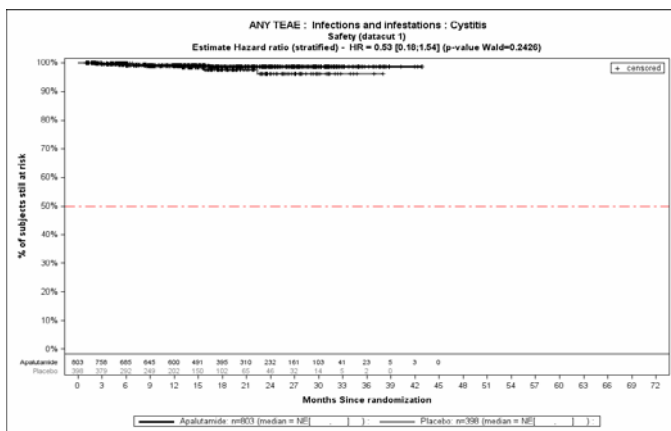


Abbildung (Anhang) 95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zystitis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

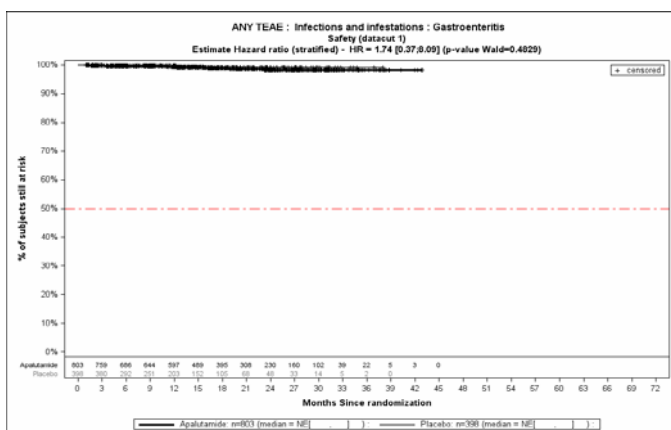


Abbildung (Anhang) 96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastroenteritis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

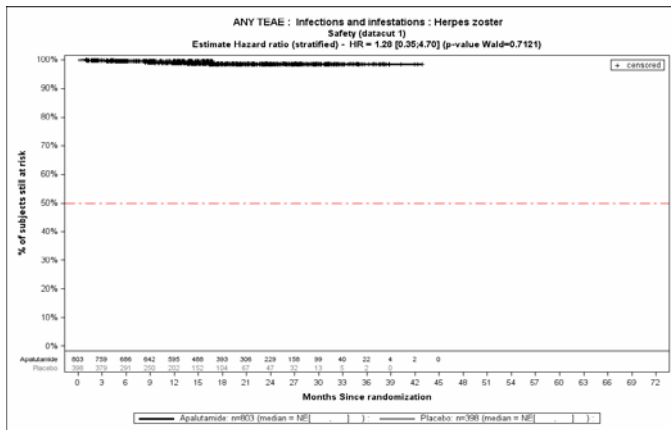


Abbildung (Anhang) 97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Herpes zoster, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

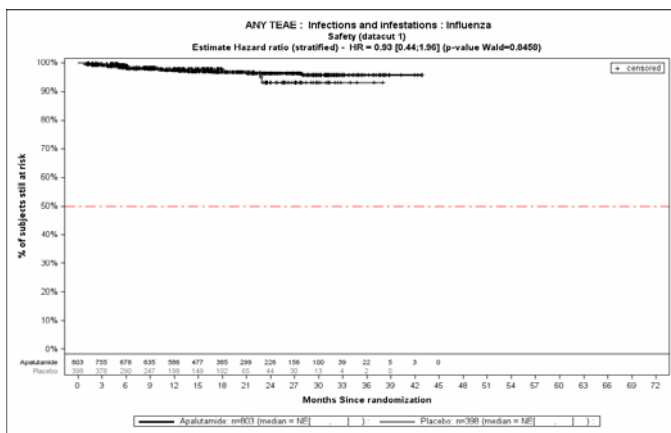


Abbildung (Anhang) 98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Grippe, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

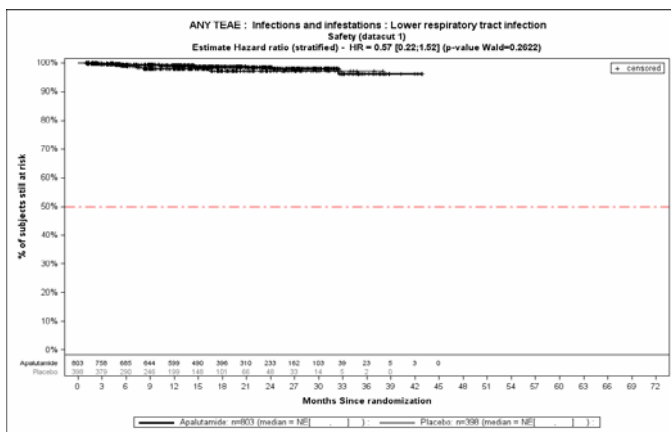


Abbildung (Anhang) 99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Infektion der unteren Atemwege, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

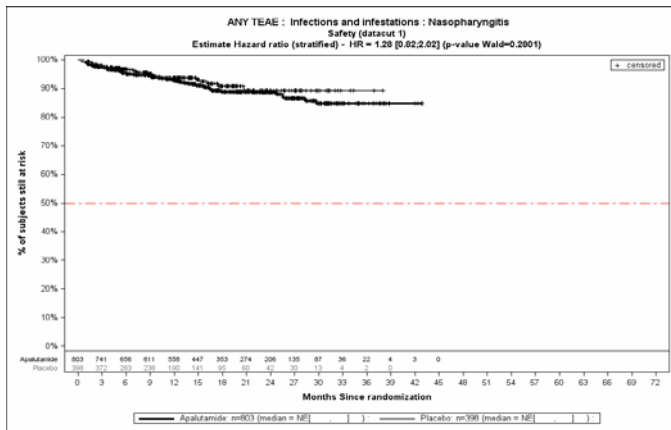


Abbildung (Anhang) 100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nasopharyngitis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

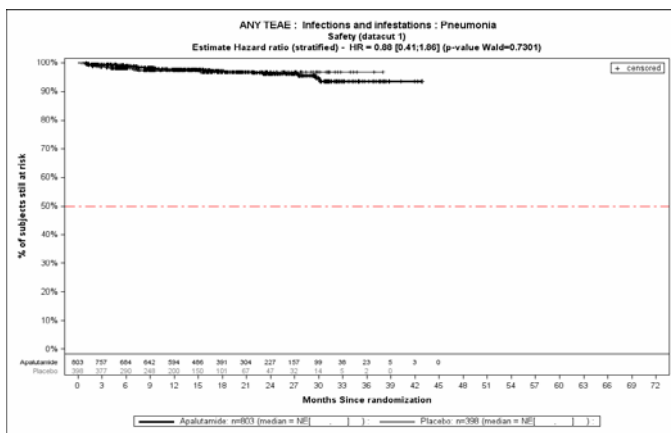


Abbildung (Anhang) 101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Pneumonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

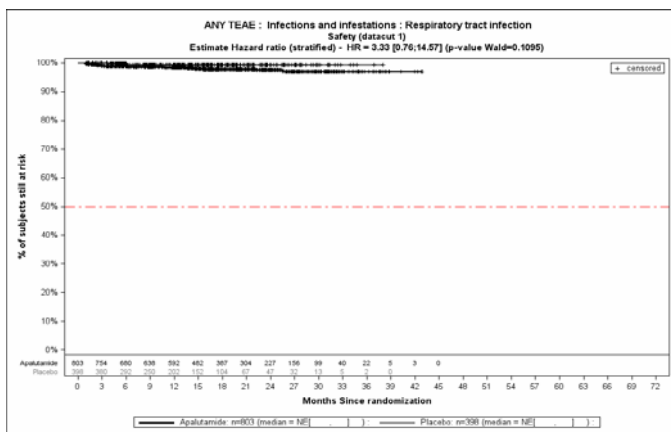


Abbildung (Anhang) 102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Atemwegsinfektion, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

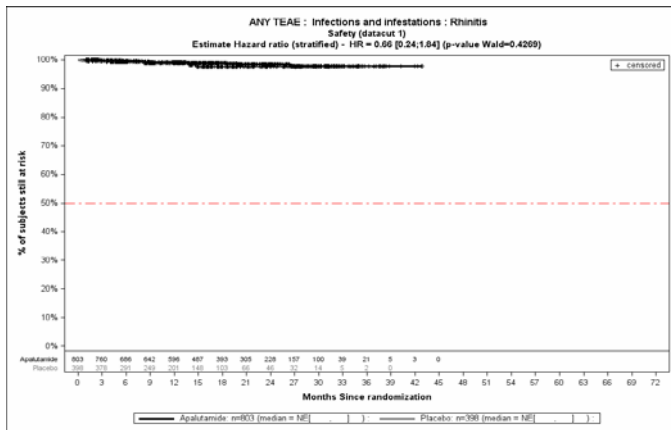


Abbildung (Anhang) 103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rhinitis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

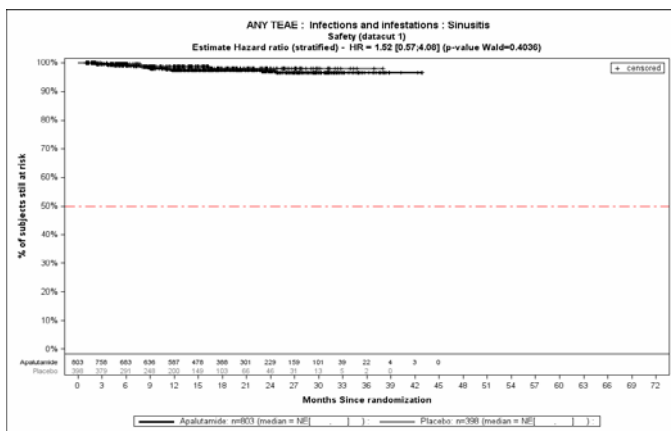


Abbildung (Anhang) 104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sinusitis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

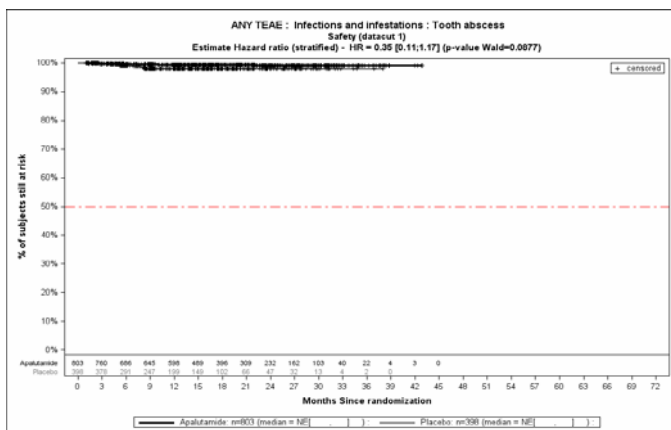


Abbildung (Anhang) 105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zahnabszess, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

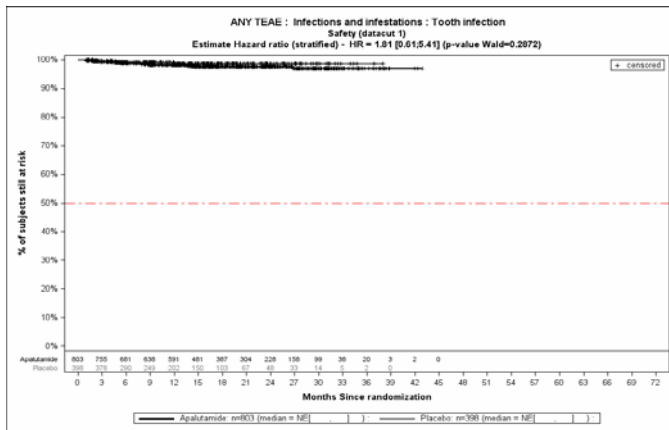


Abbildung (Anhang) 106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zahninfektion, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

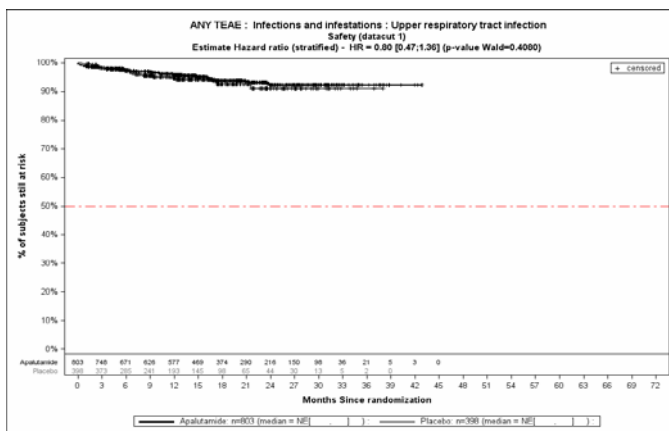


Abbildung (Anhang) 107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Infektion der oberen Atemwege, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

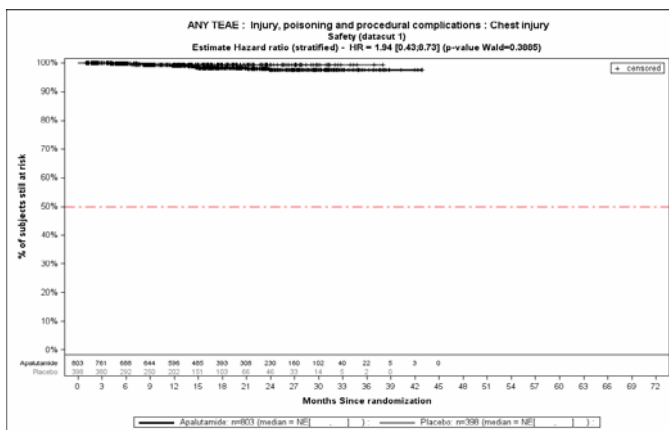


Abbildung (Anhang) 108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Thoraxverletzung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

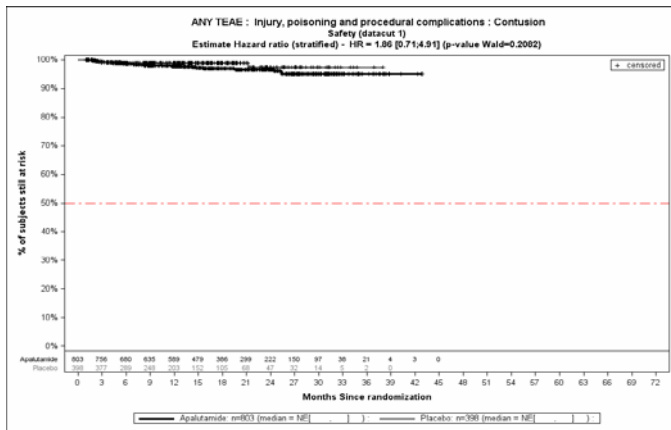


Abbildung (Anhang) 109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kontusion, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

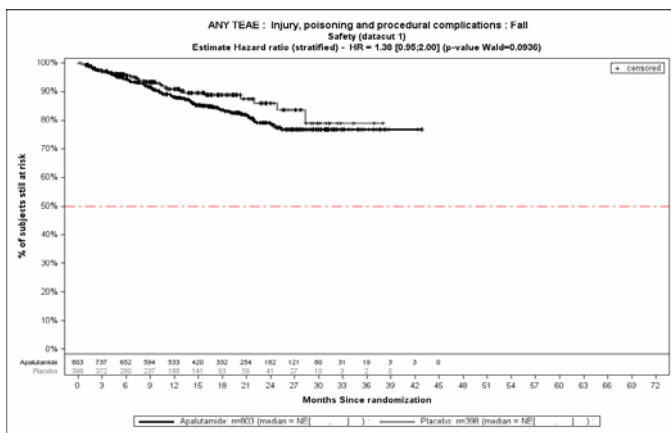


Abbildung (Anhang) 110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sturz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

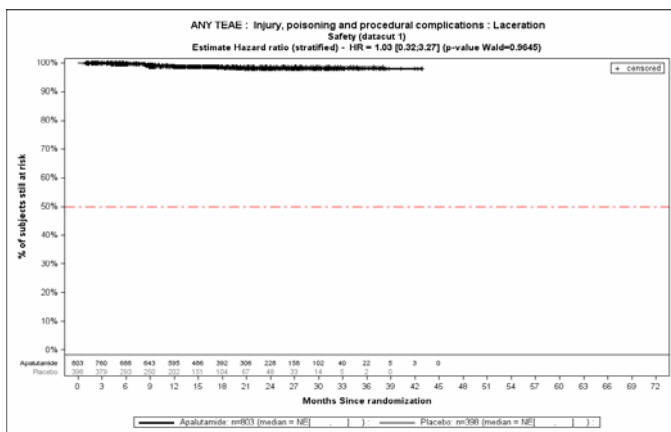


Abbildung (Anhang) 111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Risswunde, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

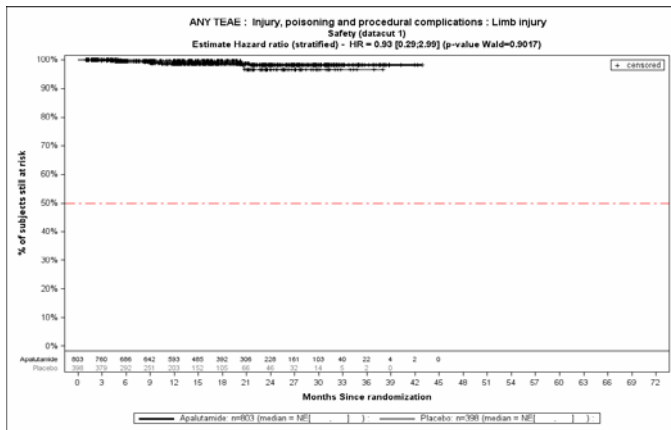


Abbildung (Anhang) 112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Verletzung der Gliedmaßen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

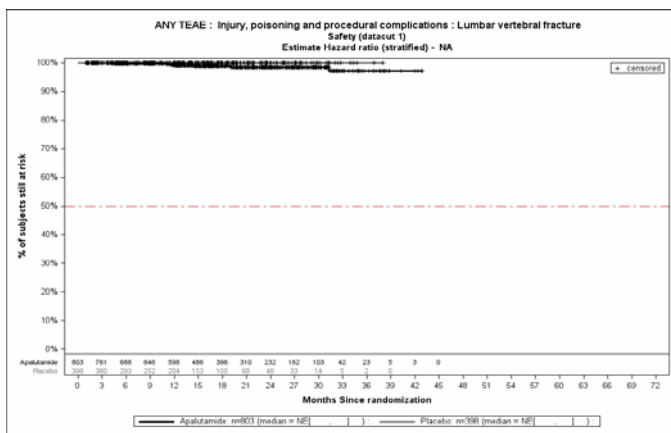


Abbildung (Anhang) 113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Fraktur eines Lendenwirbels, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

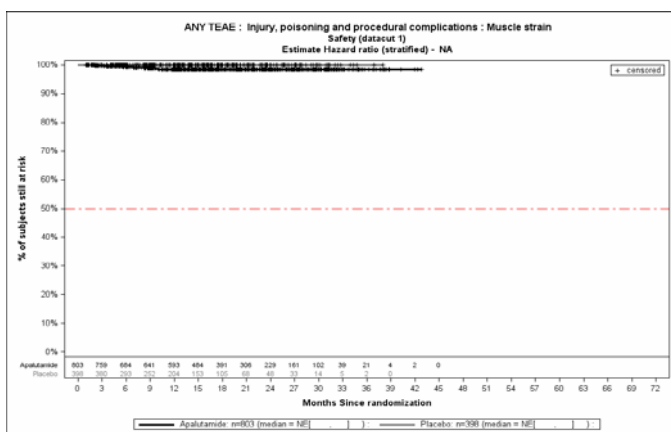


Abbildung (Anhang) 114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskelzerrung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

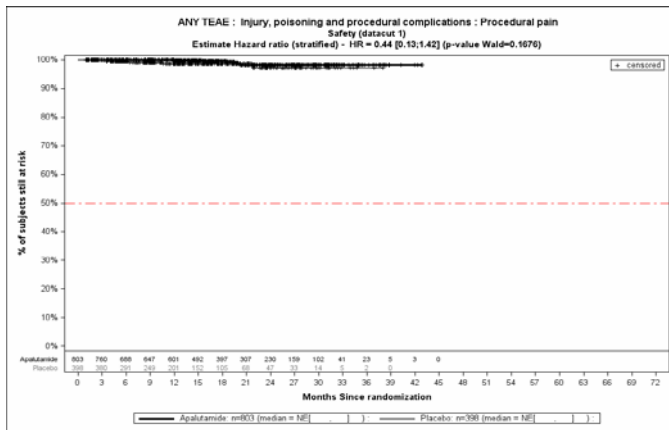


Abbildung (Anhang) 115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen während eines Eingriffes, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

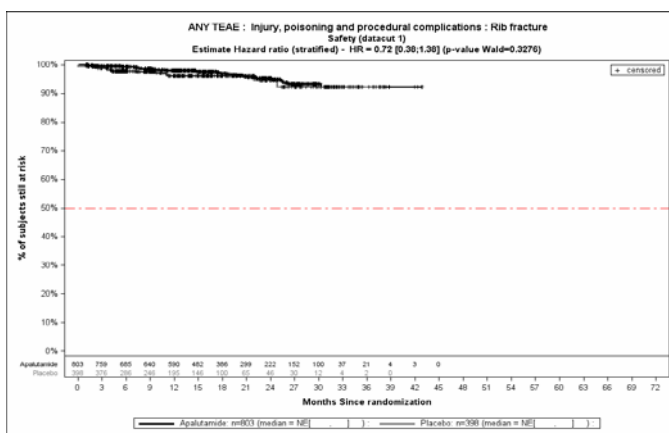


Abbildung (Anhang) 116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rippenfraktur, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

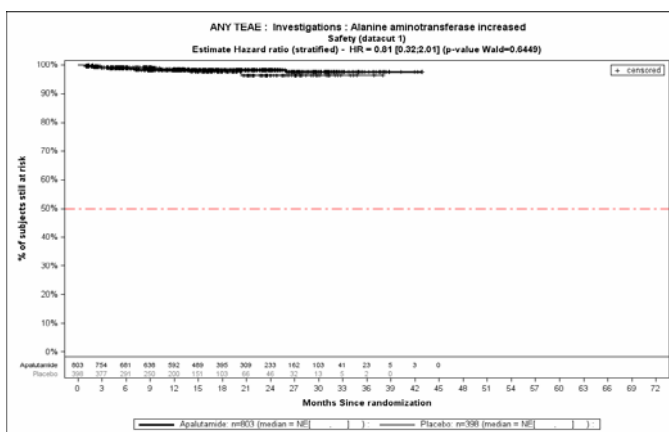


Abbildung (Anhang) 117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Alaninaminotransferase erhöht, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

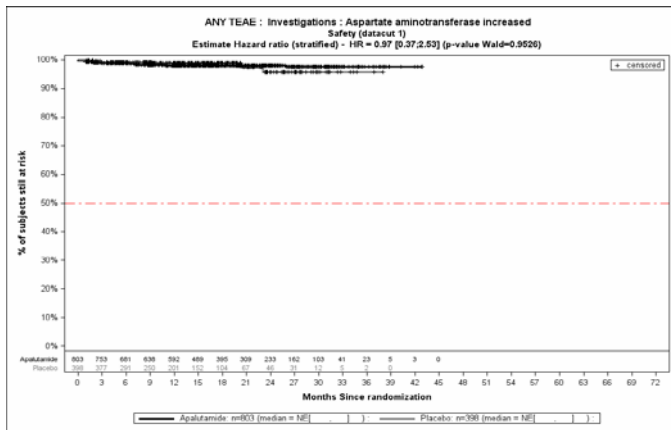


Abbildung (Anhang) 118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Aspartataminotransferase erhöht, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

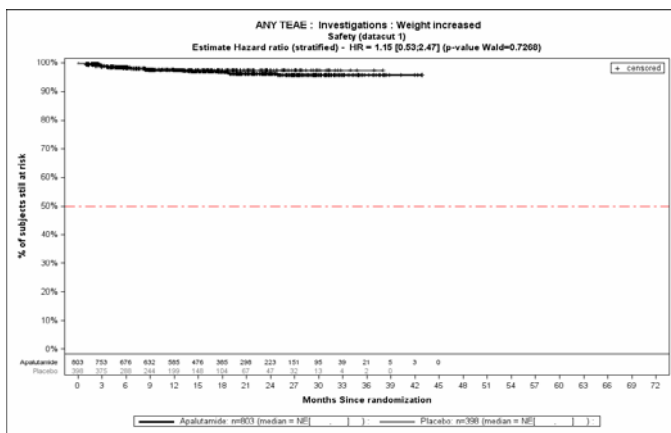


Abbildung (Anhang) 119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gewicht erhöht, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

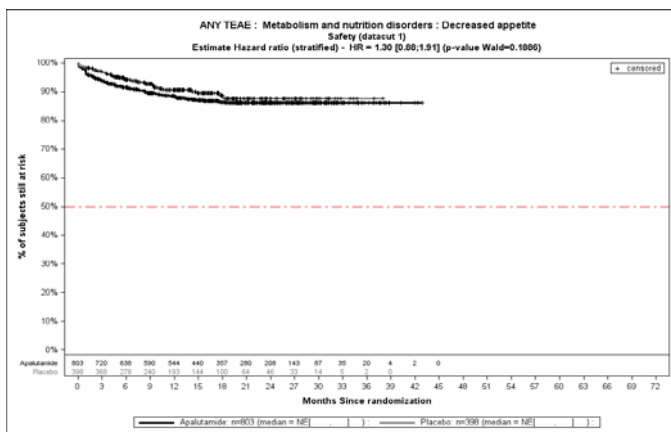


Abbildung (Anhang) 120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Appetit vermindert, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

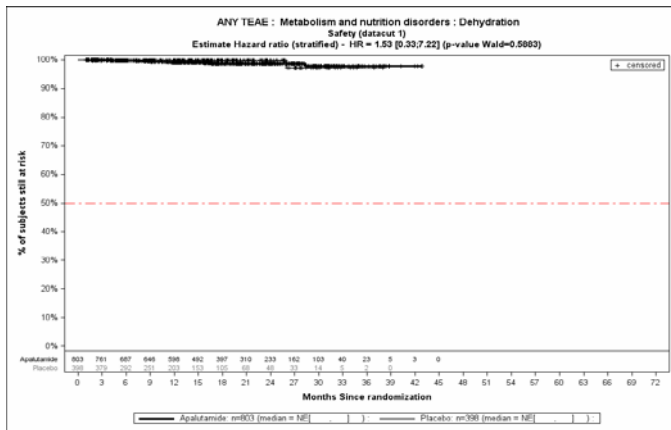


Abbildung (Anhang) 121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dehydration, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

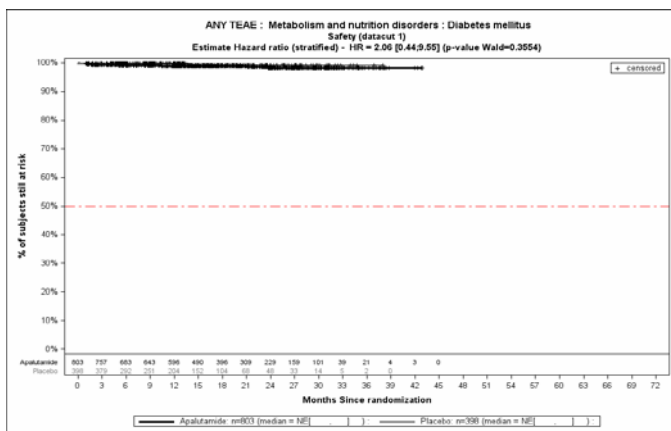


Abbildung (Anhang) 122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Diabetes mellitus, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

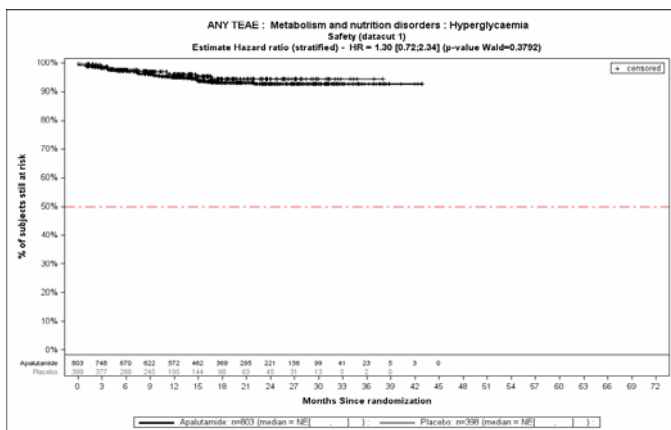


Abbildung (Anhang) 123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperglykämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

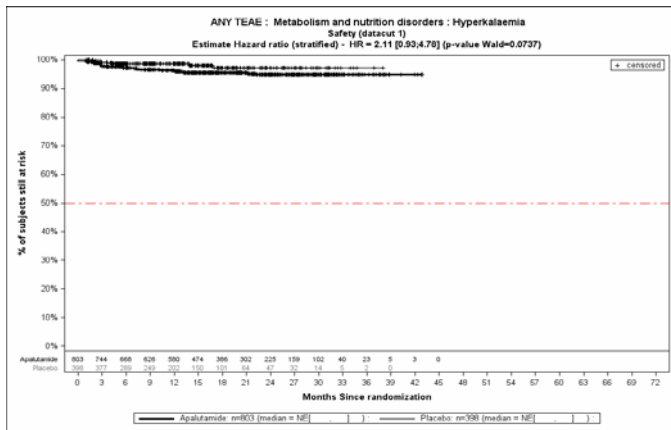


Abbildung (Anhang) 124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperkaliämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

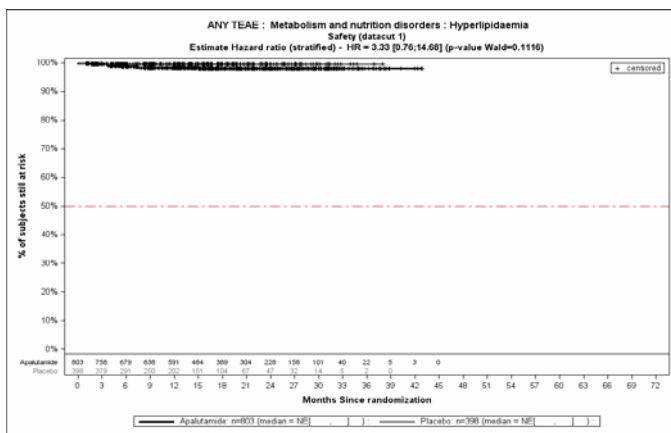


Abbildung (Anhang) 125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperlipidämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

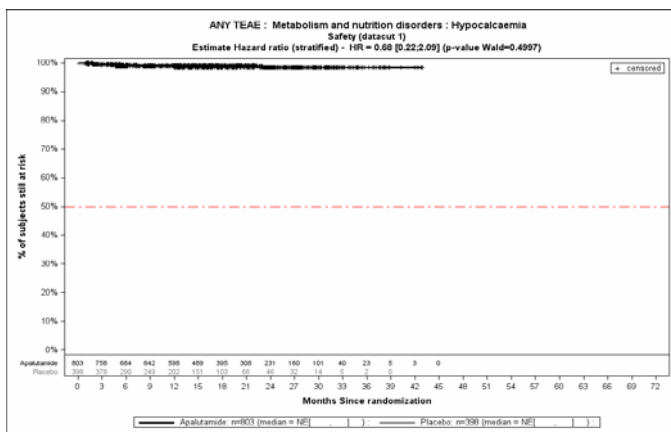


Abbildung (Anhang) 126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypokalzämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

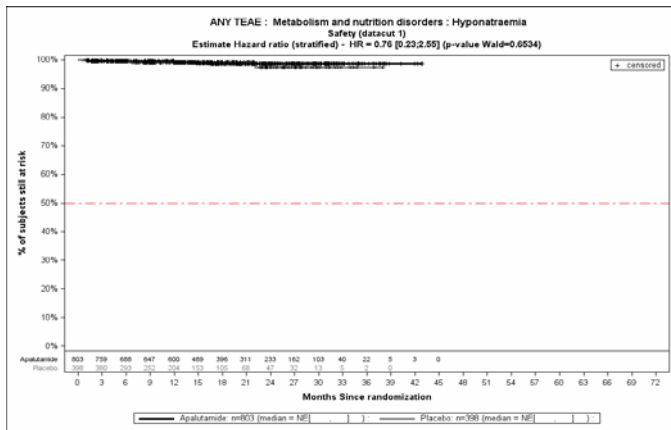


Abbildung (Anhang) 127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyponatriämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

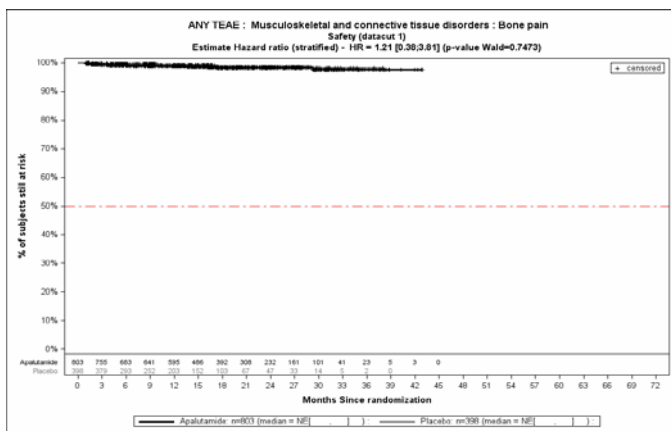


Abbildung (Anhang) 128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Knochenschmerzen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

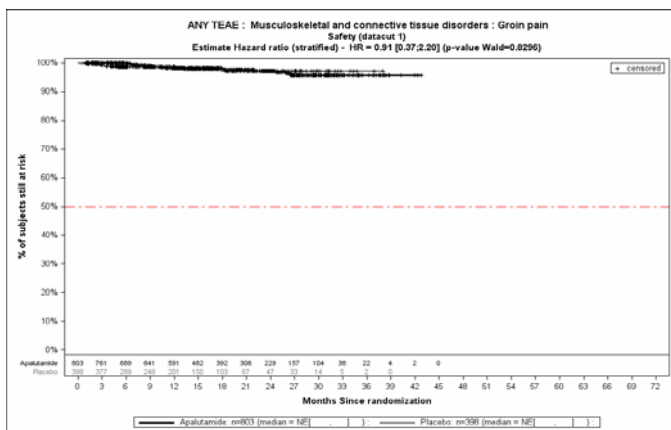


Abbildung (Anhang) 129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Leistenschmerzen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

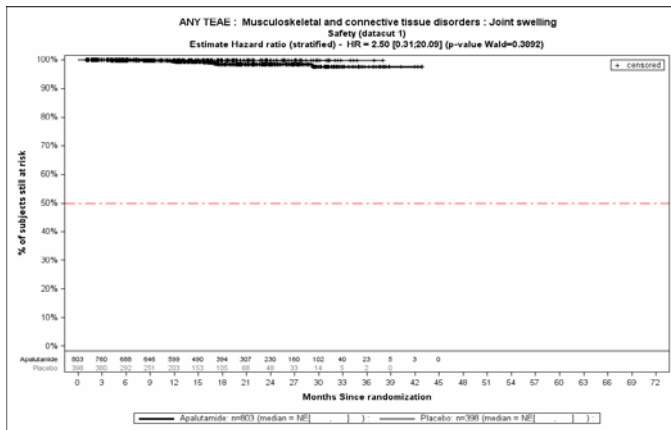


Abbildung (Anhang) 130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gelenkschwellung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

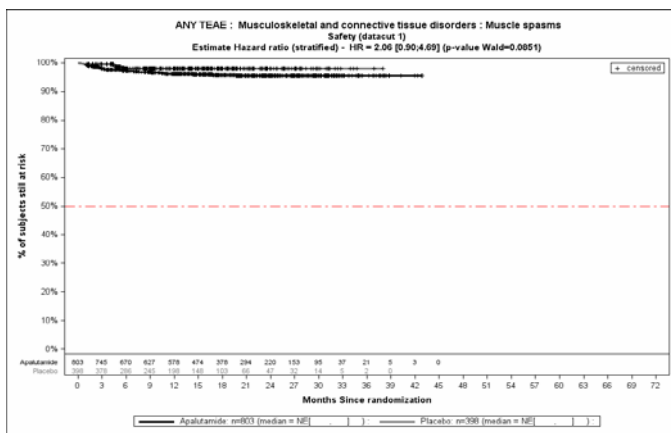


Abbildung (Anhang) 131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskelkrämpfe, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

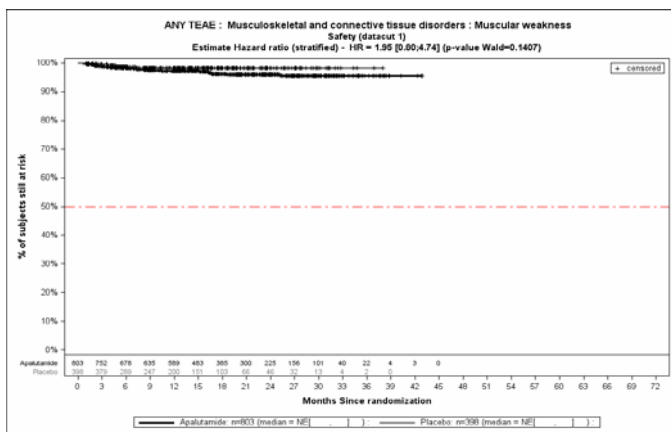


Abbildung (Anhang) 132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskuläre Schwäche, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

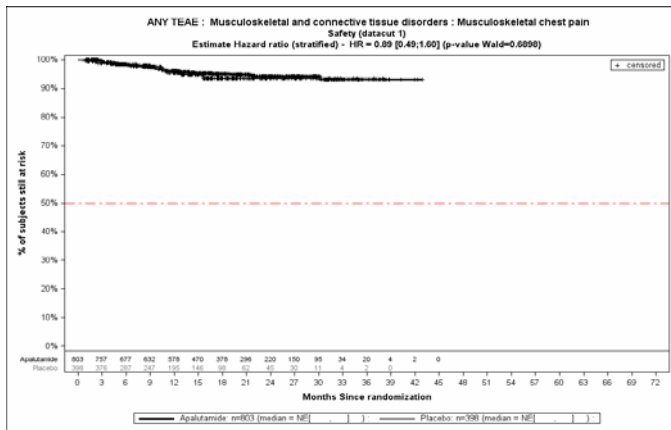


Abbildung (Anhang) 133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

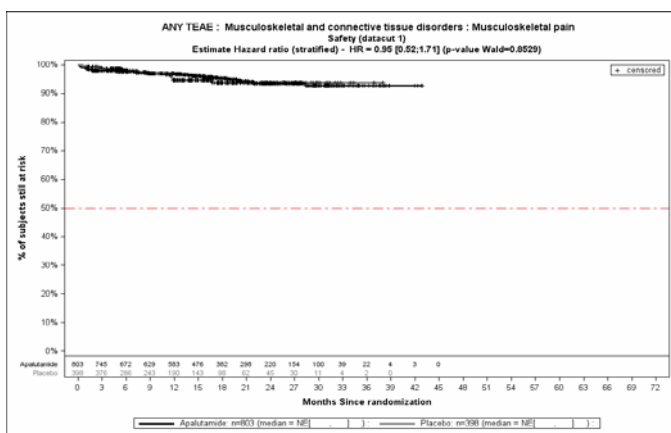


Abbildung (Anhang) 134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

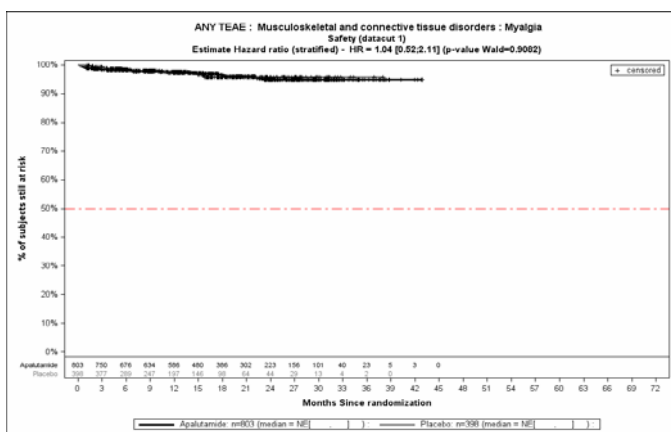


Abbildung (Anhang) 135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Myalgie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

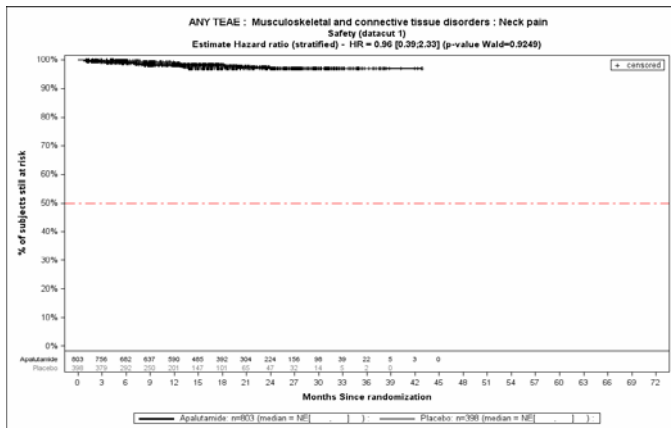


Abbildung (Anhang) 136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nackenschmerzen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

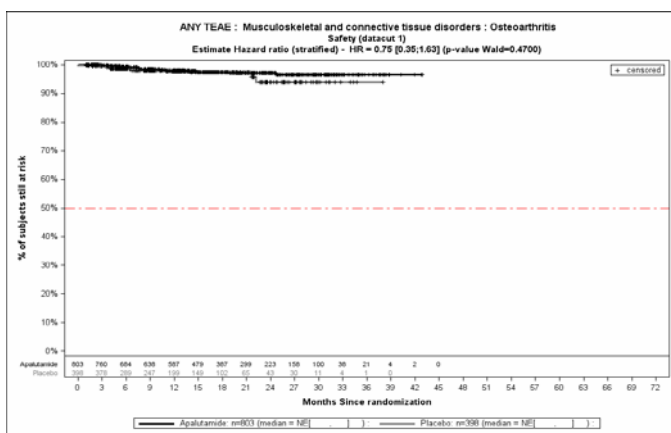


Abbildung (Anhang) 137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Osteoarthritis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

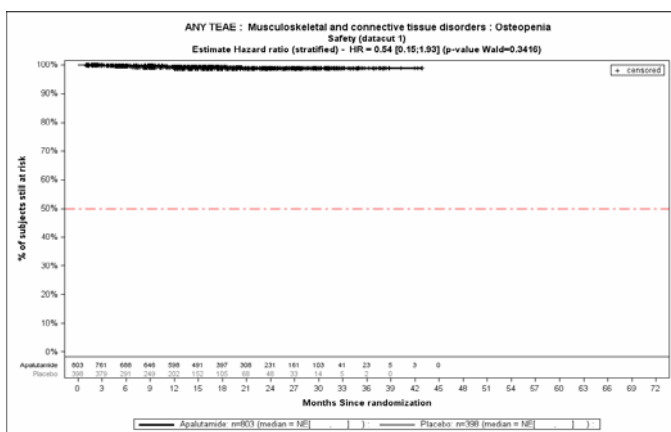


Abbildung (Anhang) 138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Osteopenie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

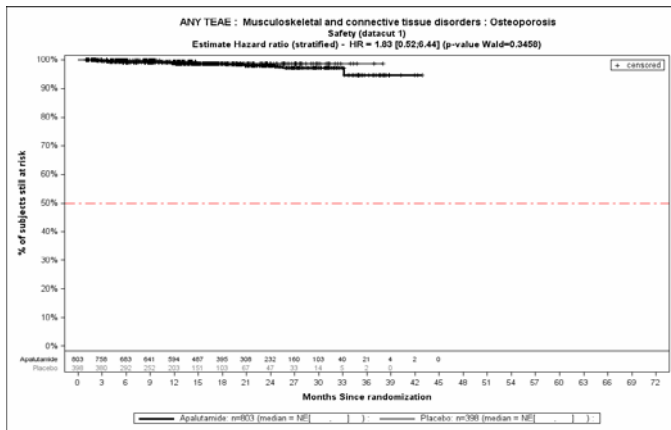


Abbildung (Anhang) 139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Osteoporose, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

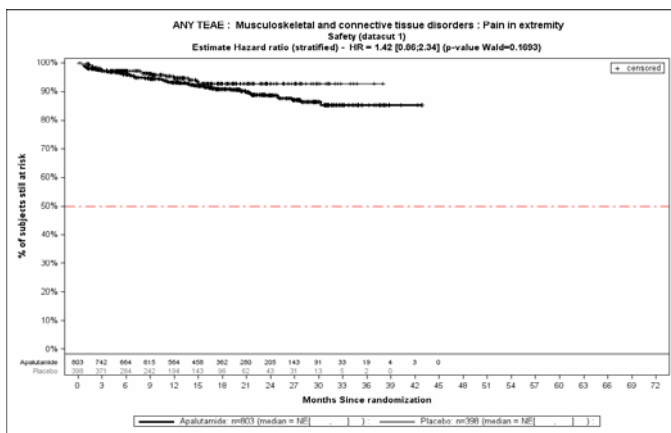


Abbildung (Anhang) 140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerz in einer Extremität, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

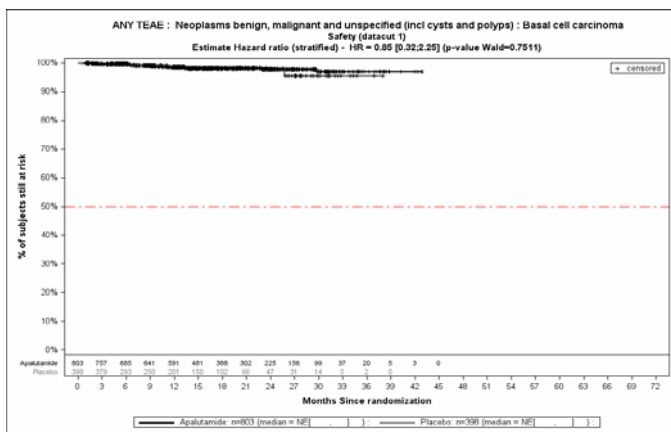


Abbildung (Anhang) 141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Basalzellkarzinom, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

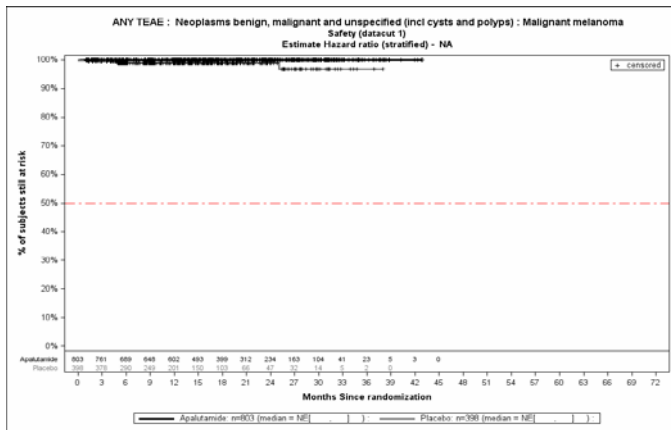


Abbildung (Anhang) 142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bösartiges Melanom, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

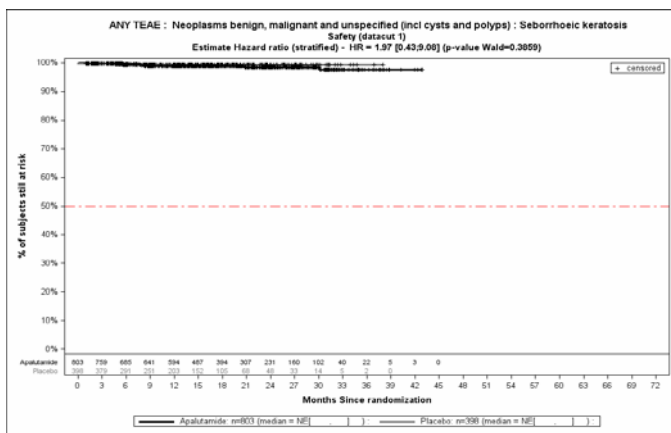


Abbildung (Anhang) 143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Seborrhoische Keratose, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

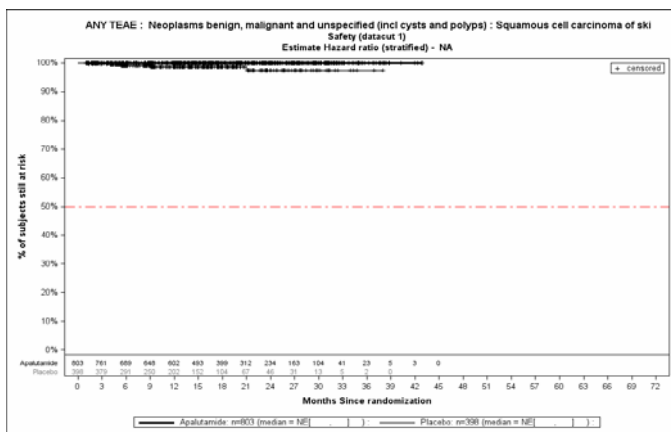


Abbildung (Anhang) 144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Plattenepithelkarzinom der Haut, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

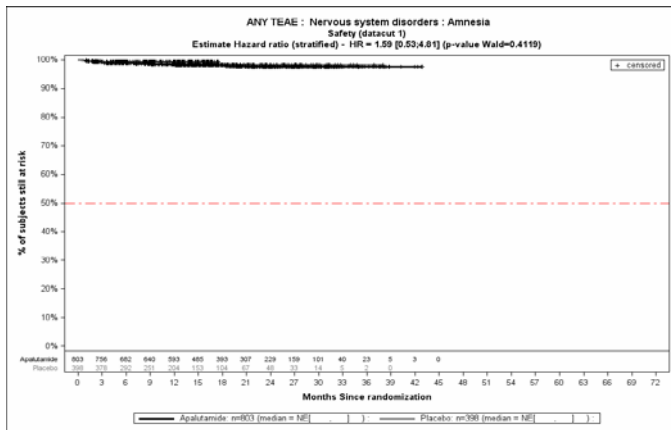


Abbildung (Anhang) 145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Amnesie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

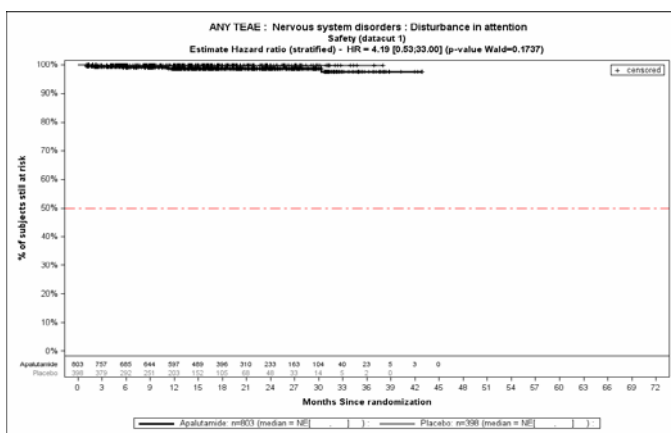


Abbildung (Anhang) 146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Aufmerksamkeitsstörungen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

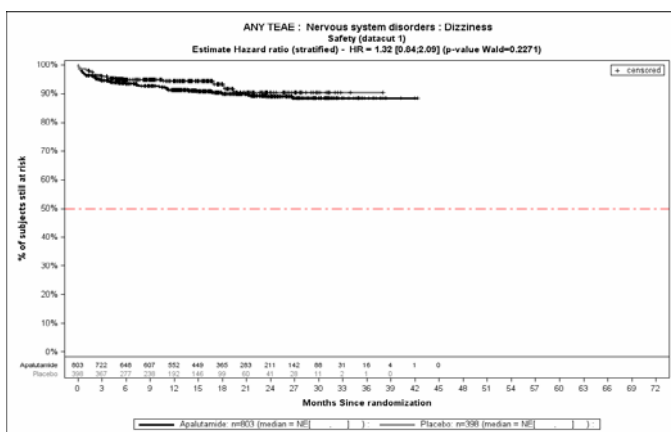


Abbildung (Anhang) 147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schwindelgefühl, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

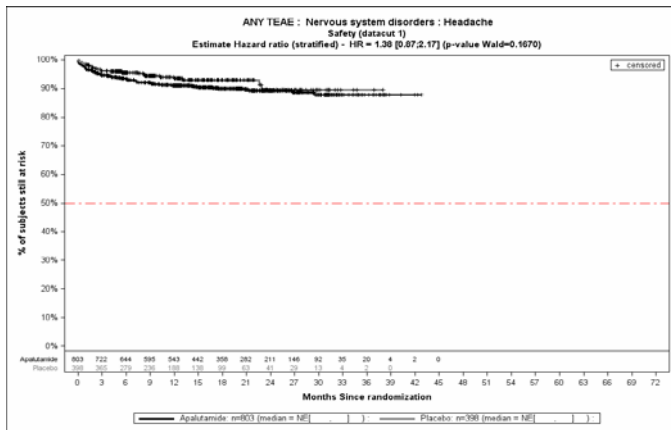


Abbildung (Anhang) 148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kopfschmerz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

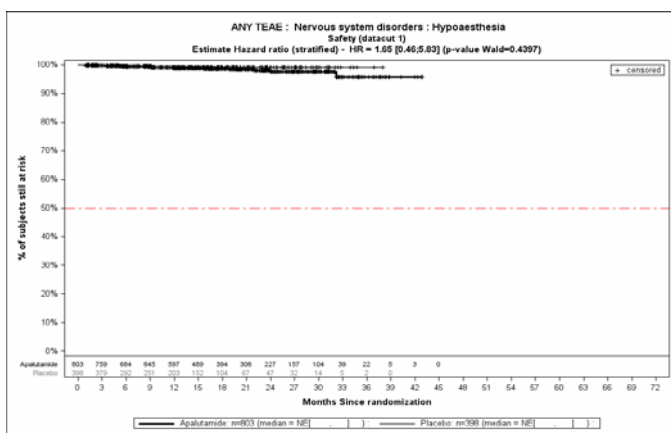


Abbildung (Anhang) 149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypästhesie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

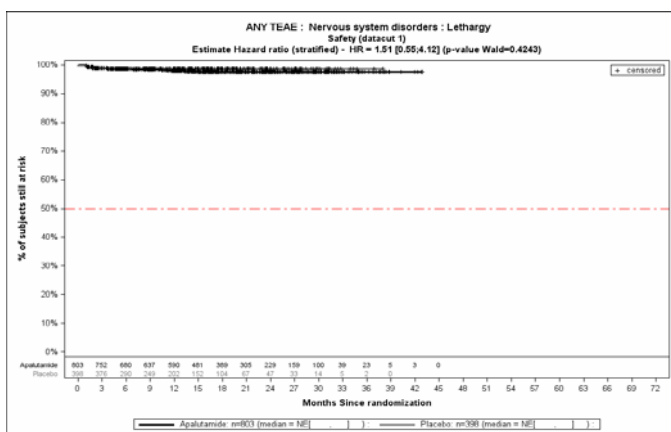


Abbildung (Anhang) 150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lethargie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

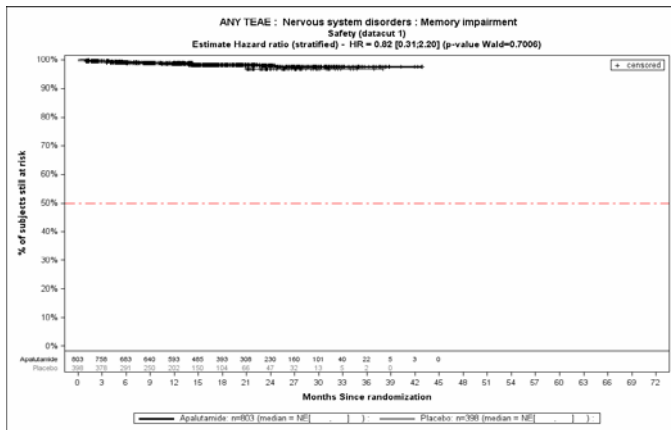


Abbildung (Anhang) 151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

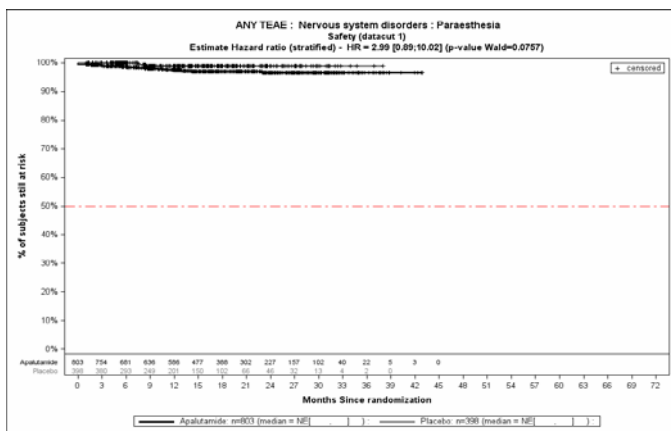


Abbildung (Anhang) 152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Parästhesie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

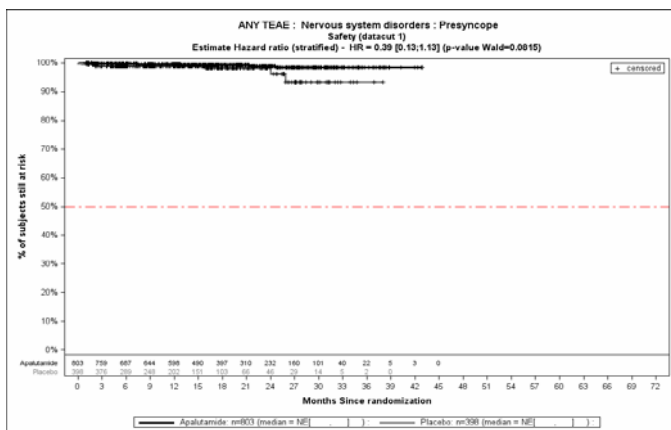


Abbildung (Anhang) 153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Präsynkope, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

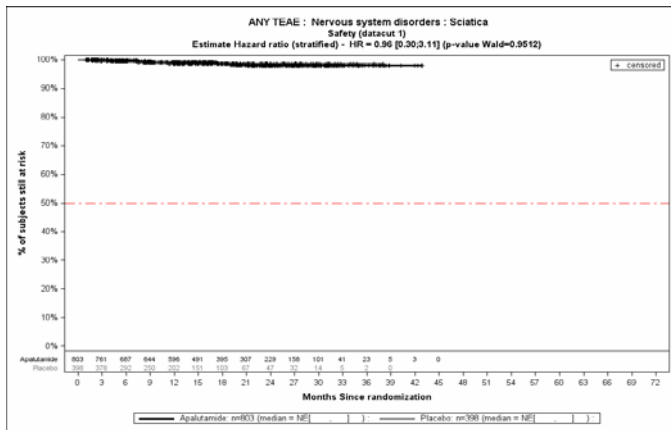


Abbildung (Anhang) 154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ischialgie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

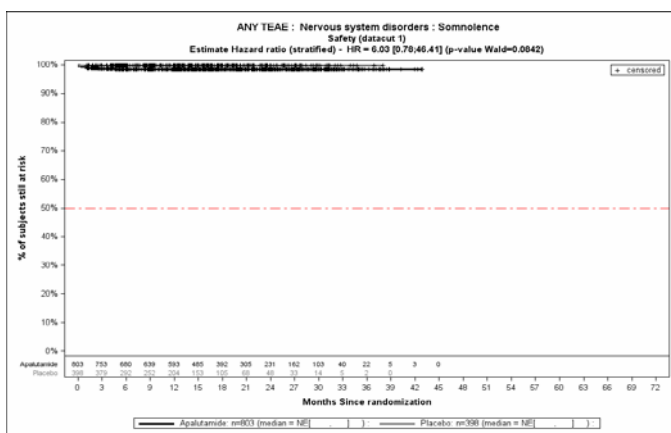


Abbildung (Anhang) 155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Somnolenz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

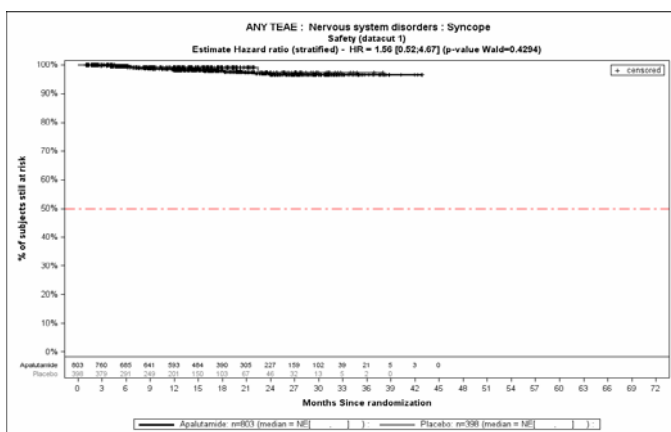


Abbildung (Anhang) 156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Synkope, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

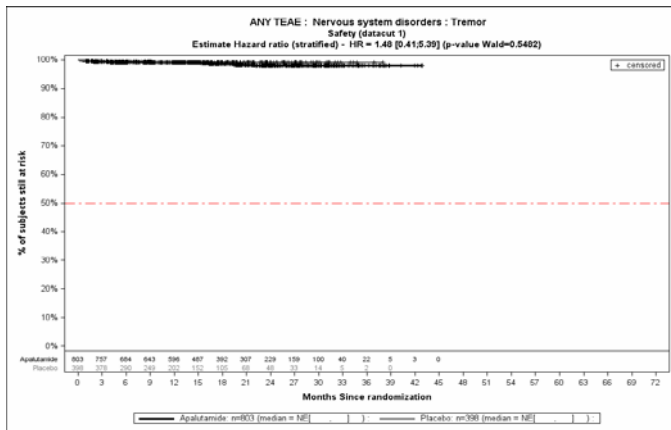


Abbildung (Anhang) 157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Tremor, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

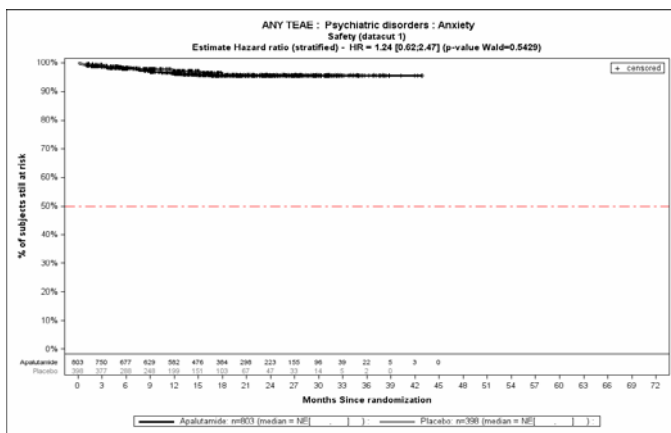


Abbildung (Anhang) 158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Angst, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

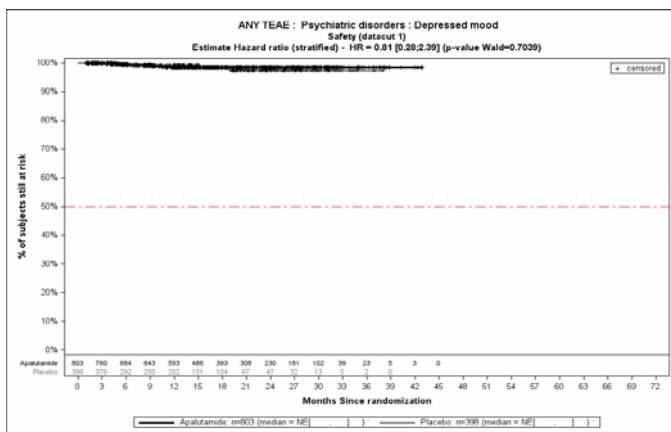


Abbildung (Anhang) 159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Depressive Verstimmung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

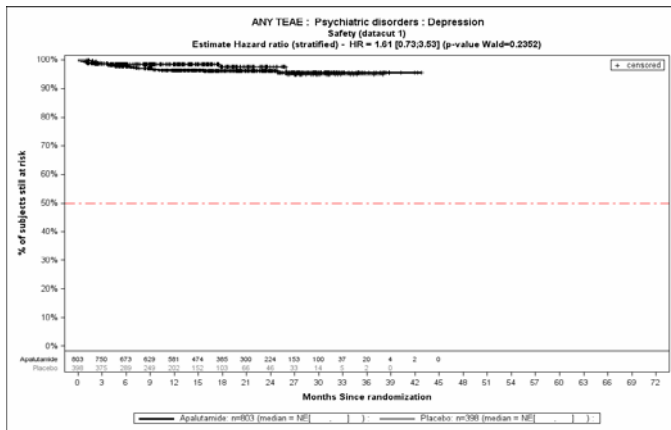


Abbildung (Anhang) 160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Depression, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

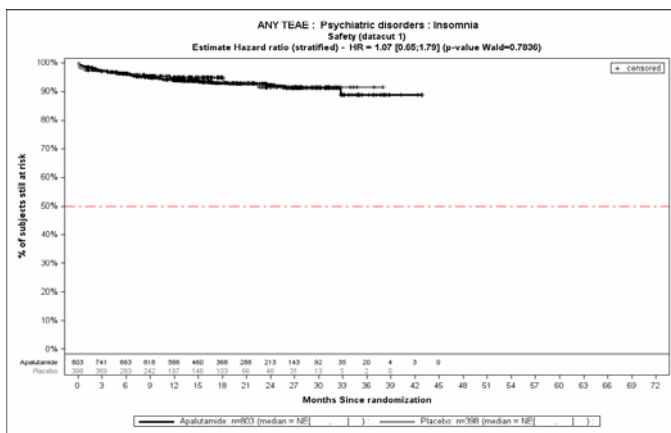


Abbildung (Anhang) 161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schlaflosigkeit, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

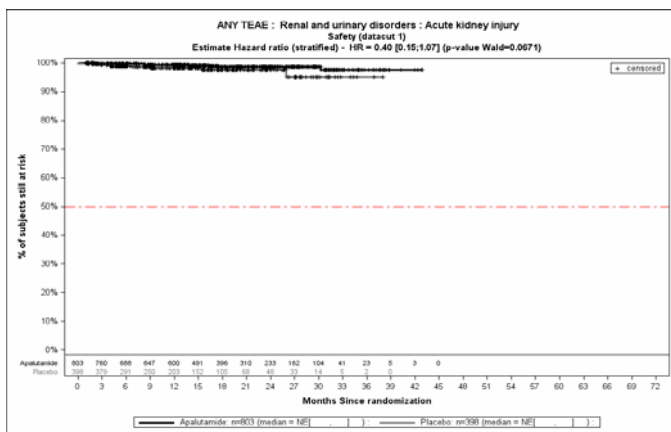


Abbildung (Anhang) 162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

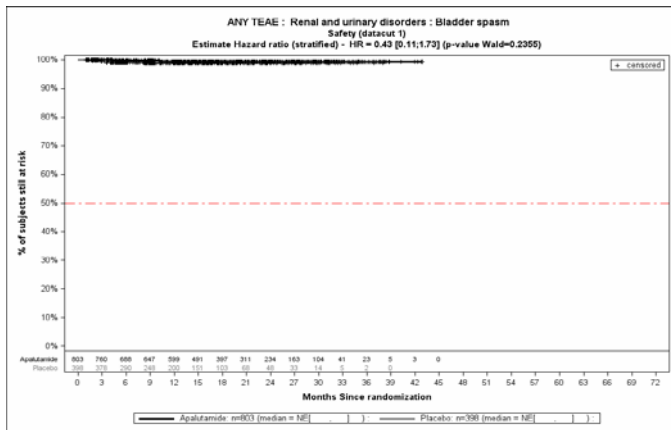


Abbildung (Anhang) 163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Blasenspasmus, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

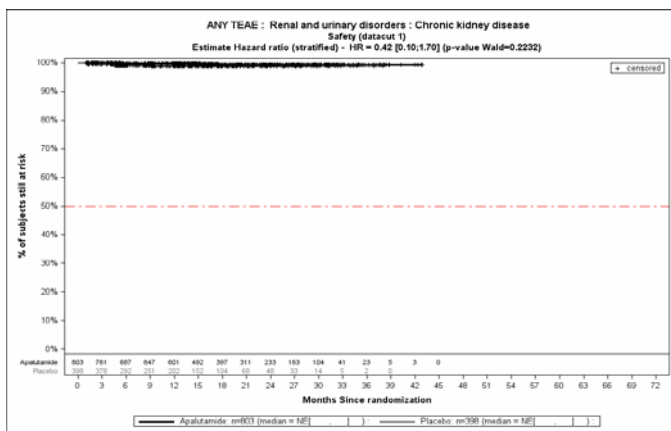


Abbildung (Anhang) 164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Chronische Nierenerkrankung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

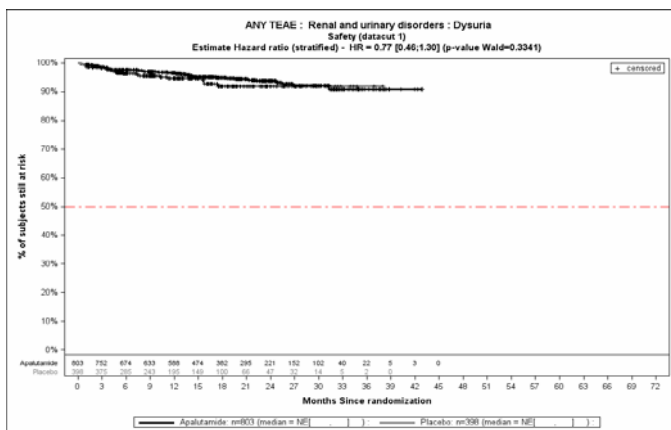


Abbildung (Anhang) 165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dysurie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

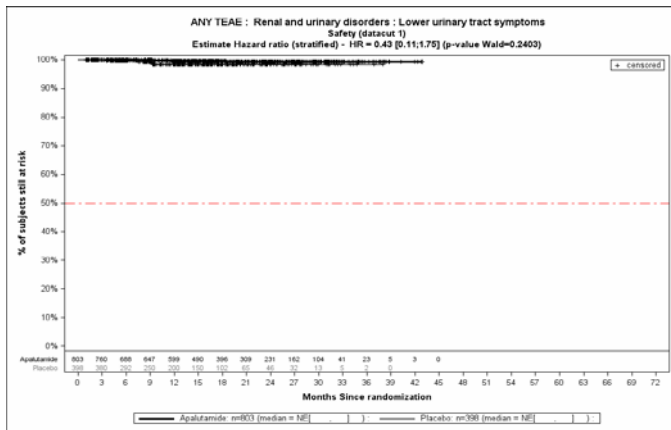


Abbildung (Anhang) 166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Symptome der unteren Harnwege, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

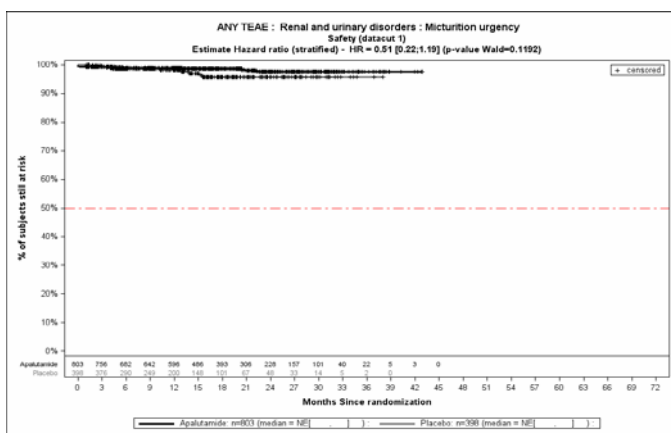


Abbildung (Anhang) 167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Harndrang, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

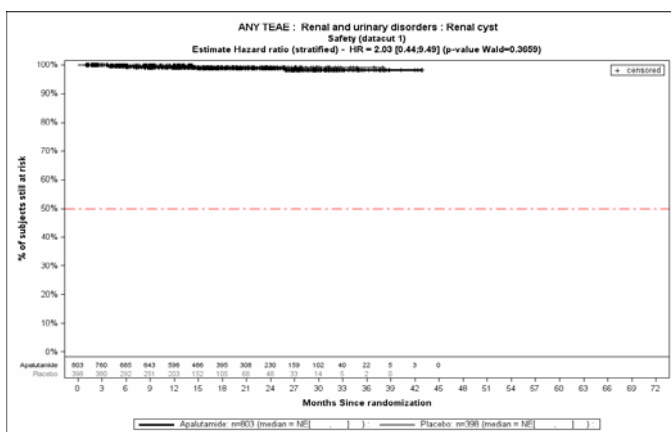


Abbildung (Anhang) 168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nierenzyste, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

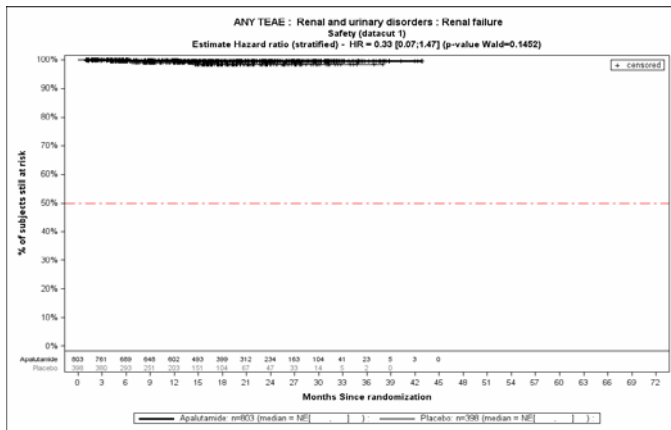


Abbildung (Anhang) 169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nierenversagen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

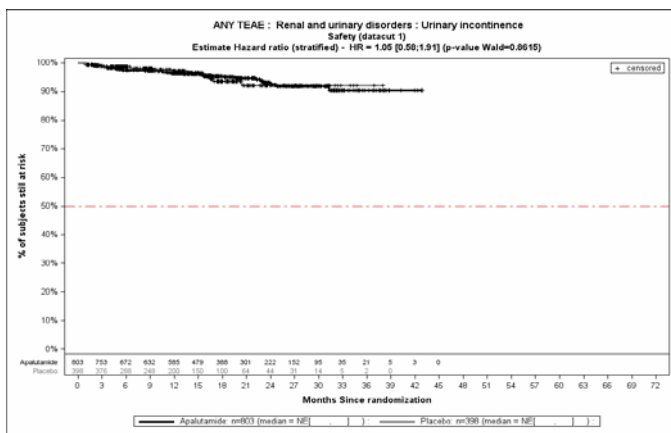


Abbildung (Anhang) 170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Harninkontinenz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

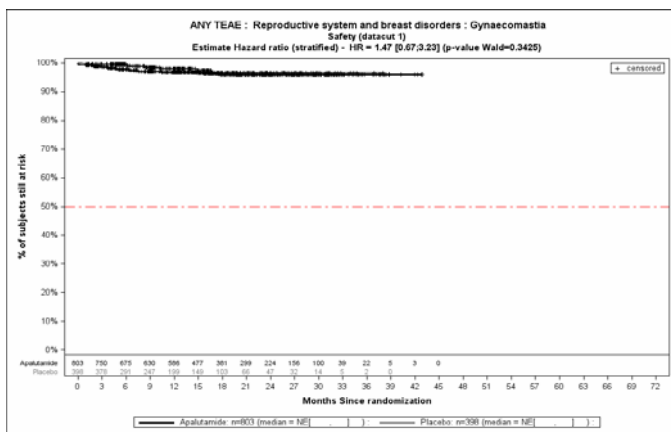


Abbildung (Anhang) 171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gynäkomastie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

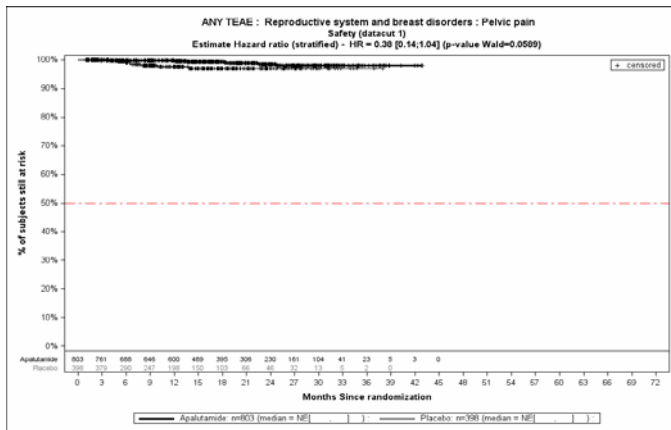


Abbildung (Anhang) 172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Beckenschmerz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

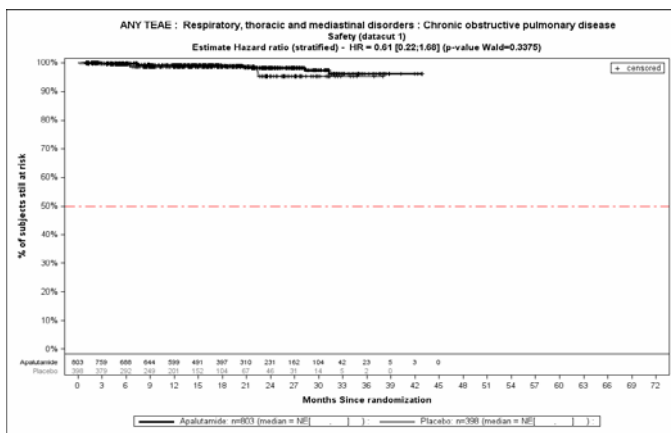


Abbildung (Anhang) 173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

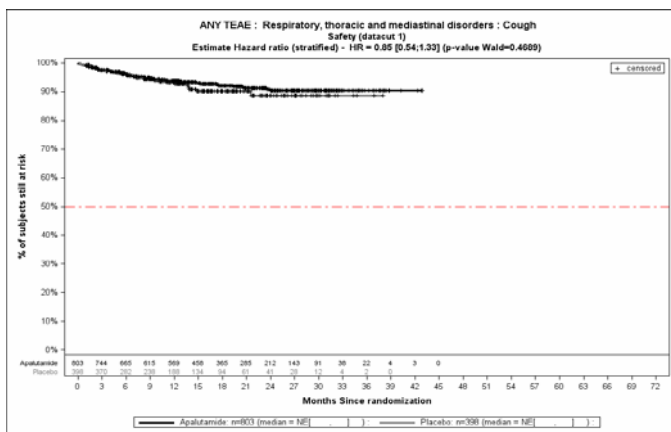


Abbildung (Anhang) 174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Husten, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

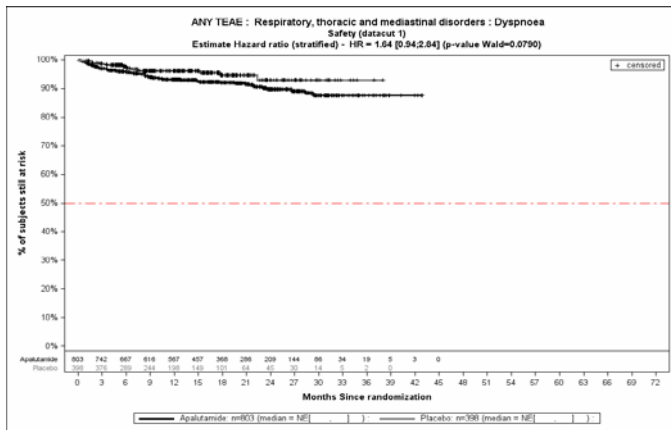


Abbildung (Anhang) 175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dyspnoe, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

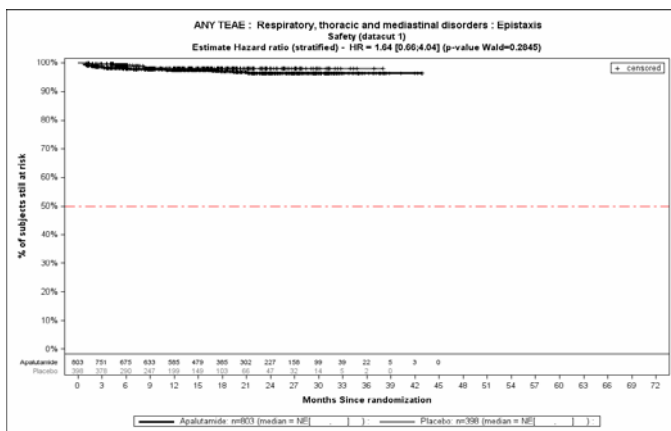


Abbildung (Anhang) 176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Epistaxis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

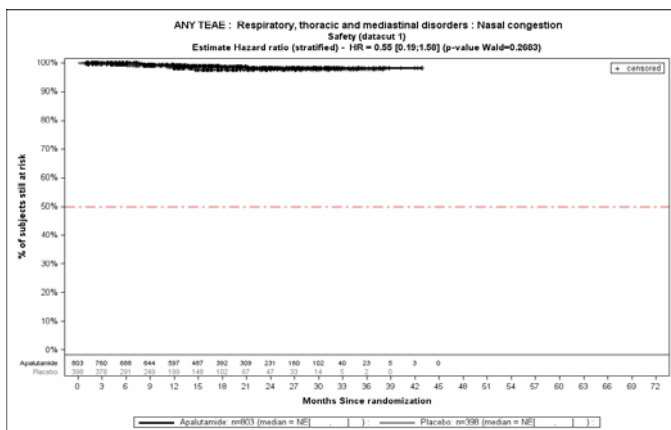


Abbildung (Anhang) 177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nasenverstopfung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

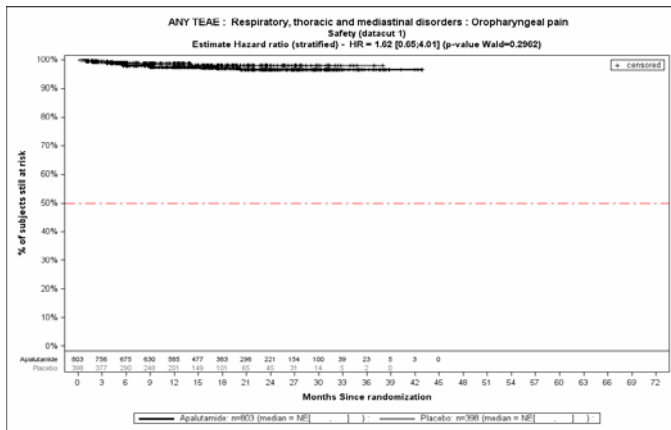


Abbildung (Anhang) 178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen im Oropharynx, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

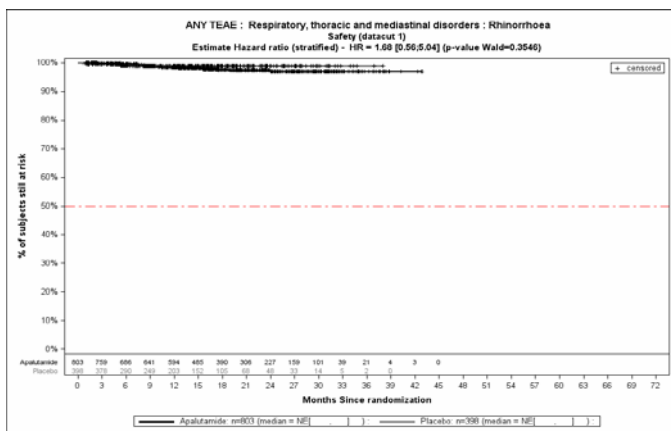


Abbildung (Anhang) 179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rhinorrhoe, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

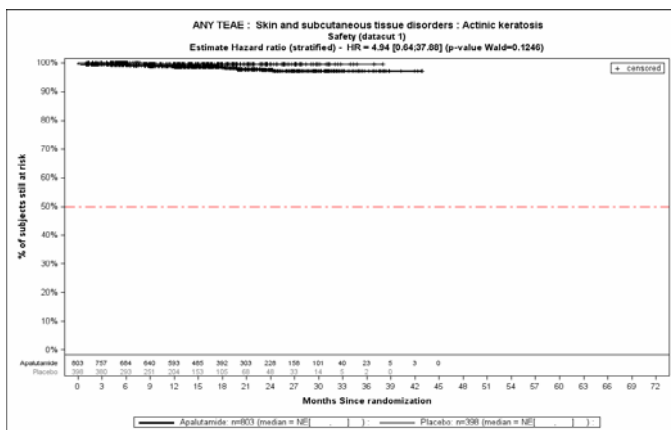


Abbildung (Anhang) 180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Keratosis actinica, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

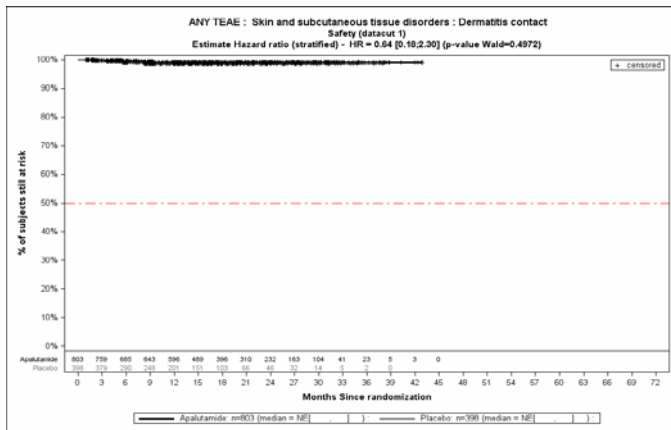


Abbildung (Anhang) 181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kontaktdermatitis, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

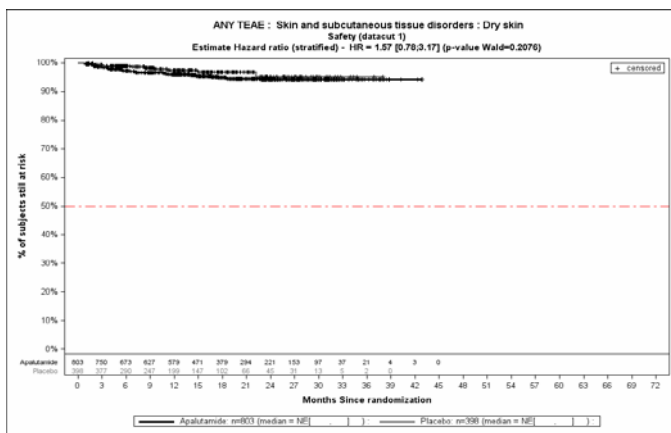


Abbildung (Anhang) 182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Trockene Haut, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

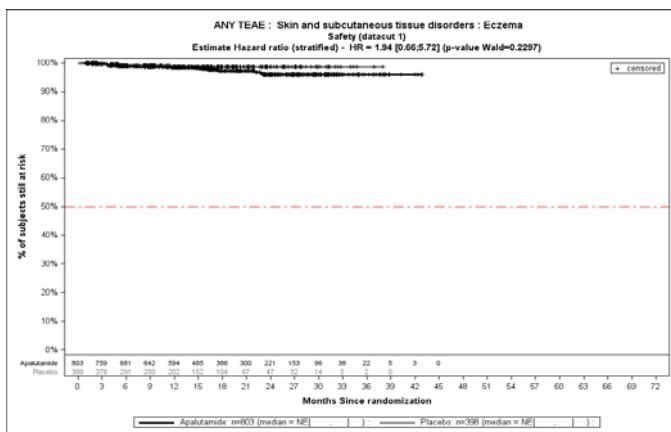


Abbildung (Anhang) 183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ekzem, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

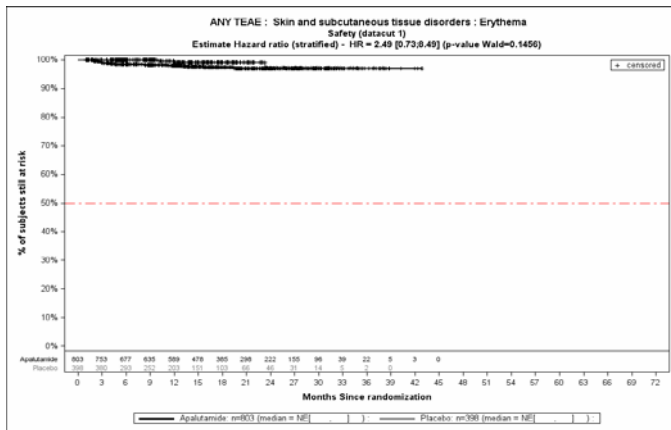


Abbildung (Anhang) 184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erythem, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

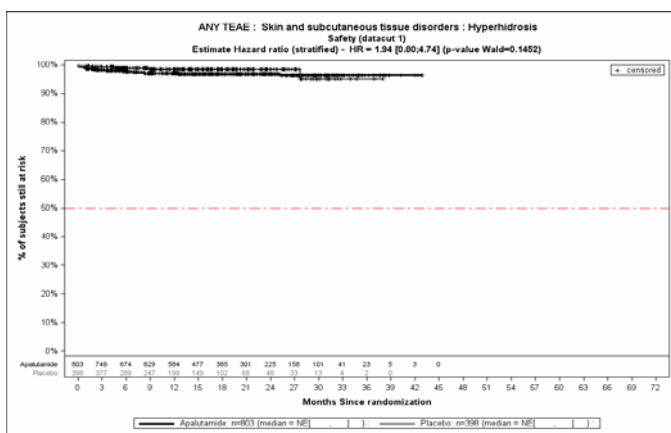


Abbildung (Anhang) 185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperhidrose, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

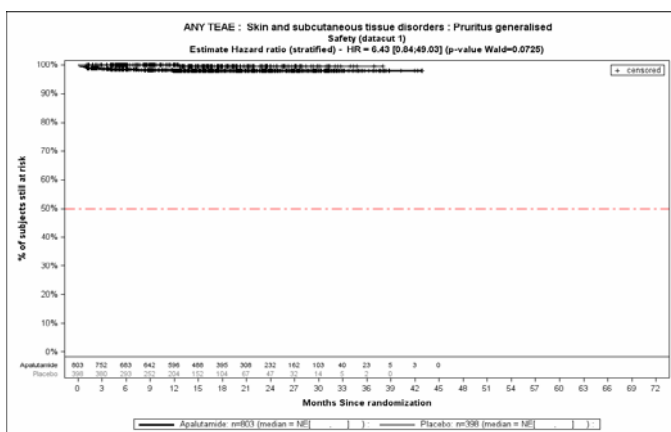


Abbildung (Anhang) 186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Pruritus generalisiert, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

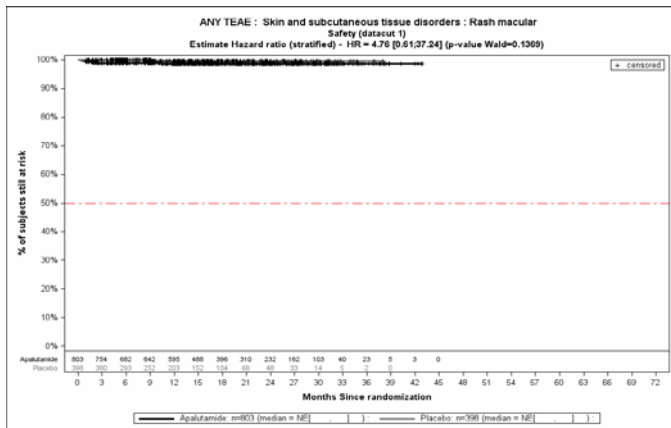


Abbildung (Anhang) 187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Makulöser Ausschlag, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

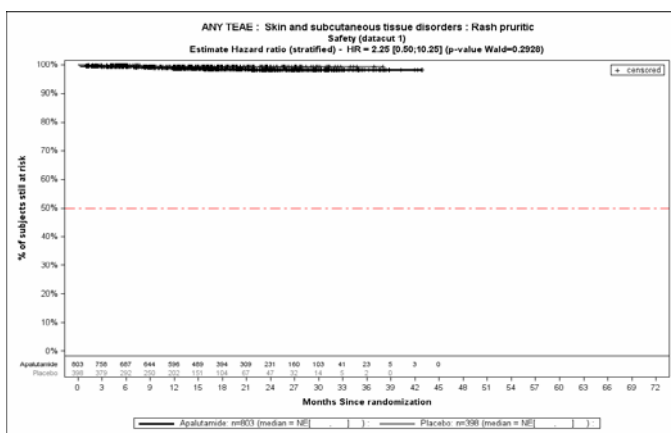


Abbildung (Anhang) 188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ausschlag mit Juckreiz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

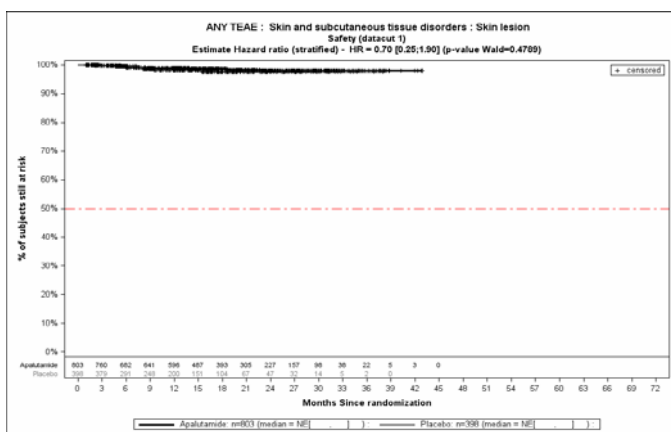


Abbildung (Anhang) 189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hautläsion, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

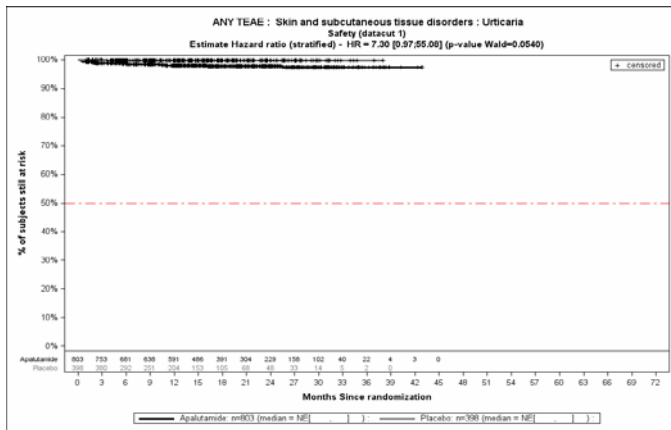


Abbildung (Anhang) 190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Urtikaria, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

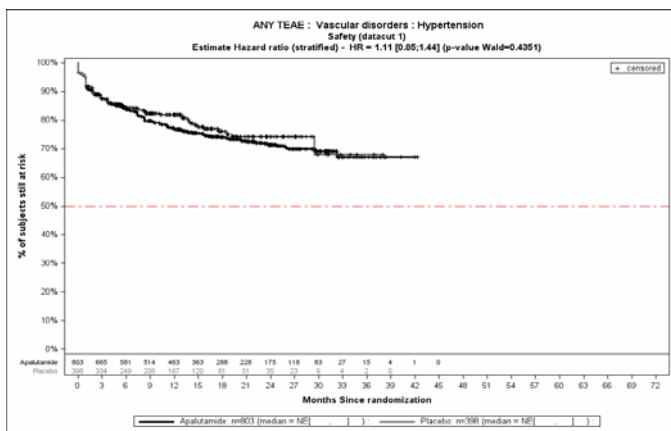


Abbildung (Anhang) 191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypertonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

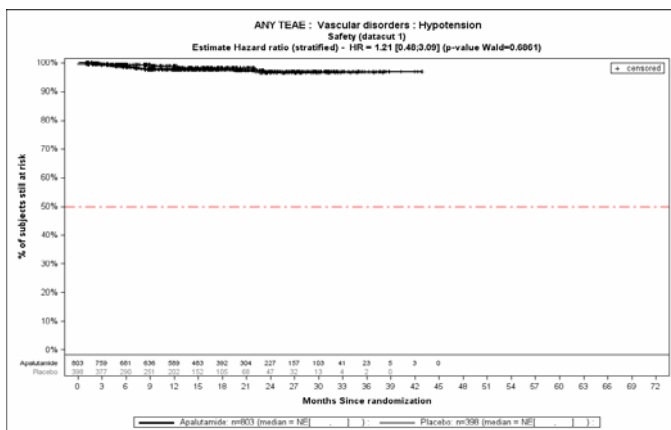


Abbildung (Anhang) 192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypotonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

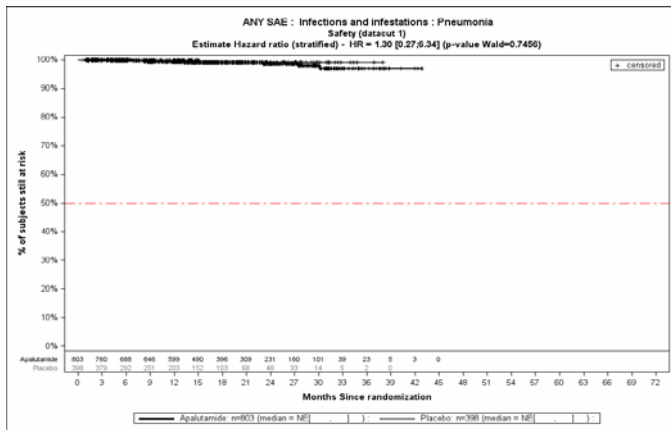


Abbildung (Anhang) 193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Pneumonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

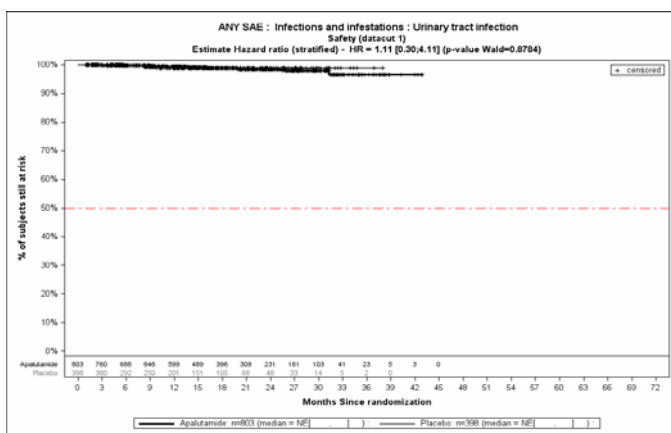


Abbildung (Anhang) 194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

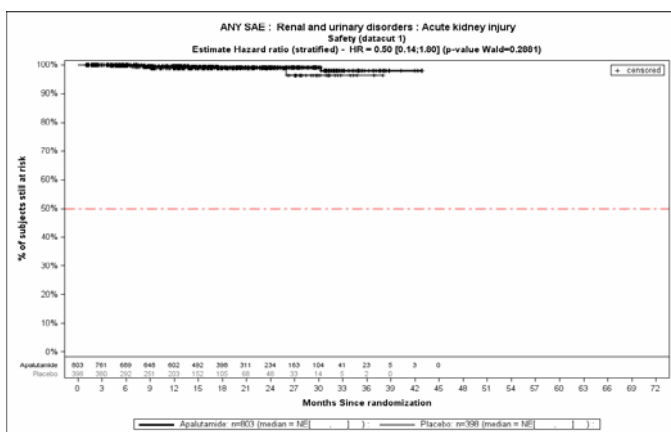


Abbildung (Anhang) 195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

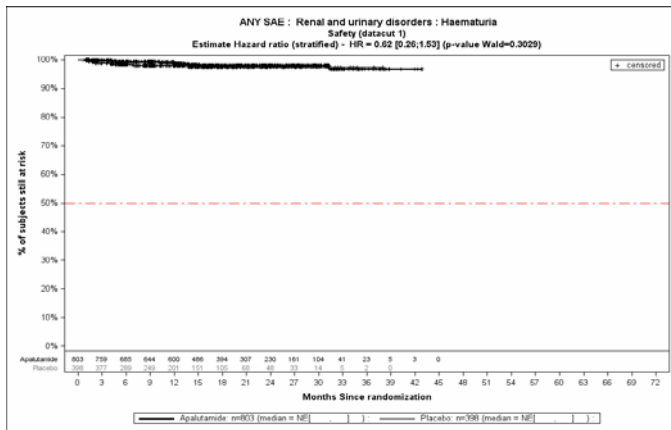


Abbildung (Anhang) 196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Hämaturie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

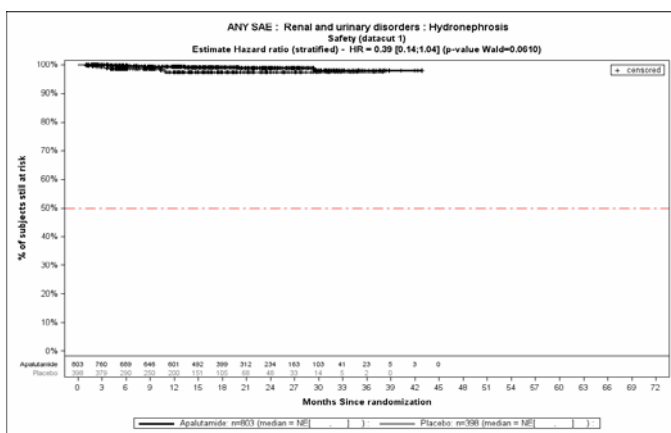


Abbildung (Anhang) 197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Hydronephrose, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

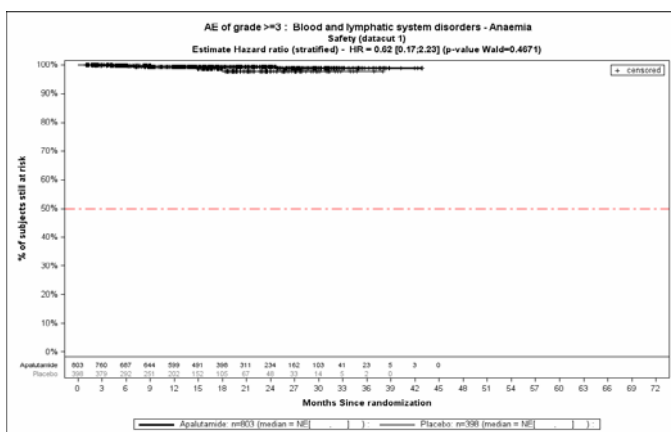


Abbildung (Anhang) 198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Anämie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

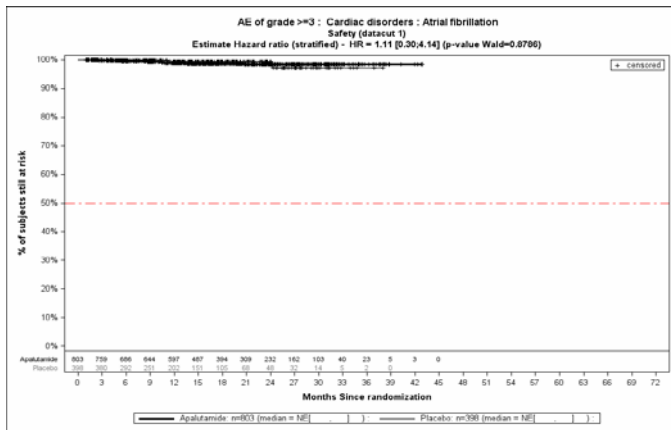


Abbildung (Anhang) 199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

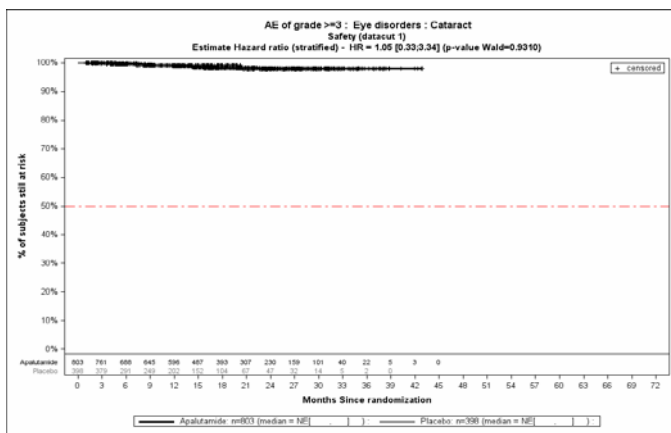


Abbildung (Anhang) 200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Katarakt, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

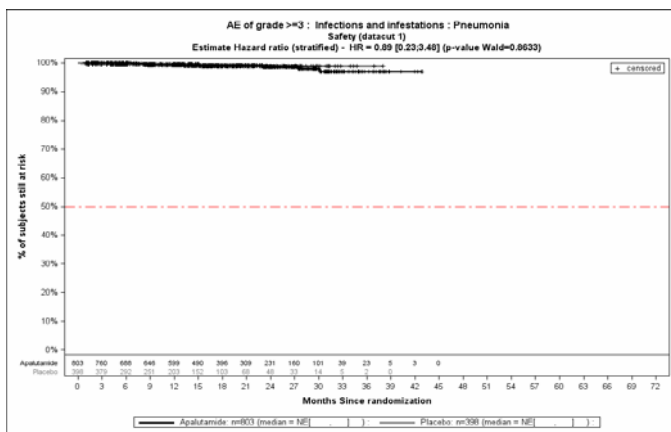


Abbildung (Anhang) 201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Pneumonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

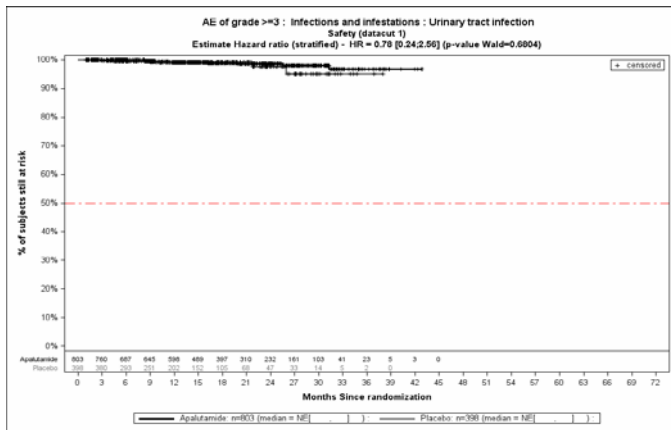


Abbildung (Anhang) 202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

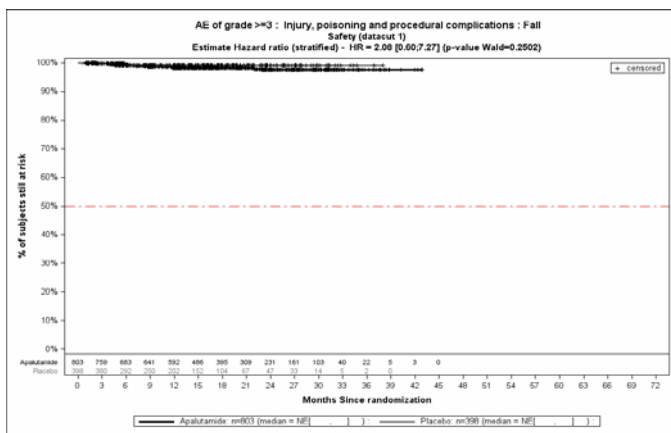


Abbildung (Anhang) 203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Sturz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

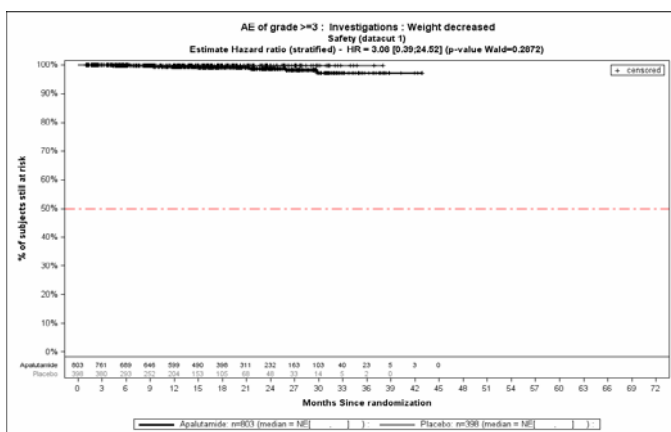


Abbildung (Anhang) 204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Gewicht erniedrigt, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

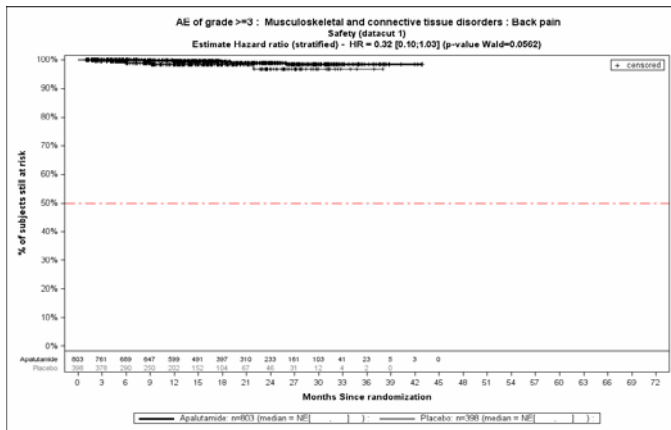


Abbildung (Anhang) 205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Rückenschmerzen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

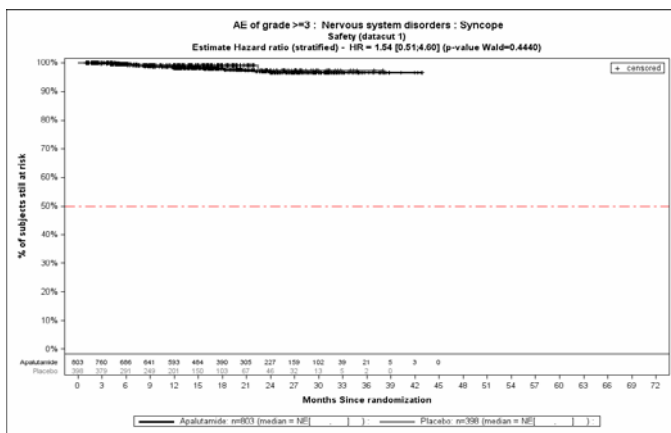


Abbildung (Anhang) 206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Synkope, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

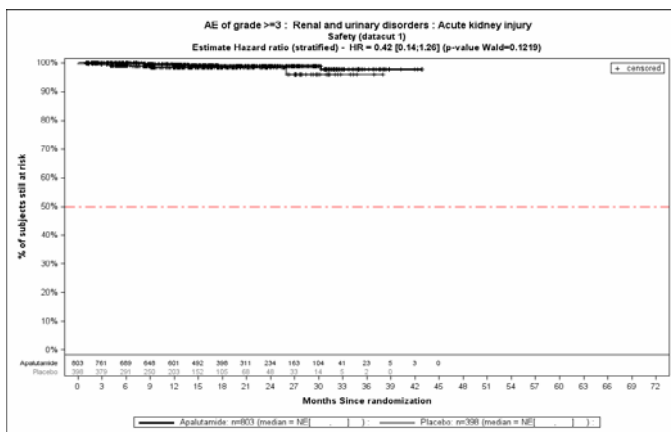


Abbildung (Anhang) 207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

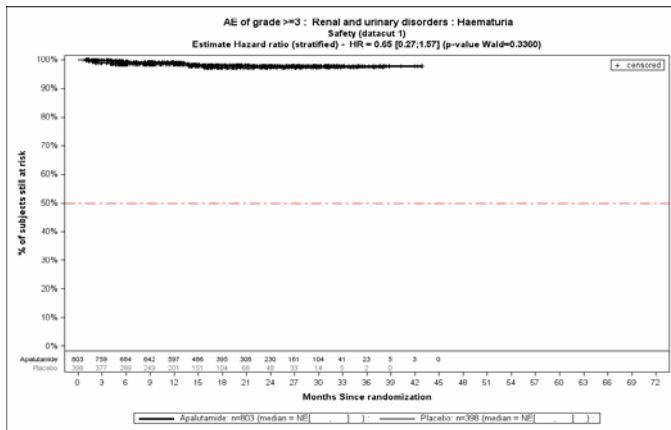


Abbildung (Anhang) 208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Hämaturie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

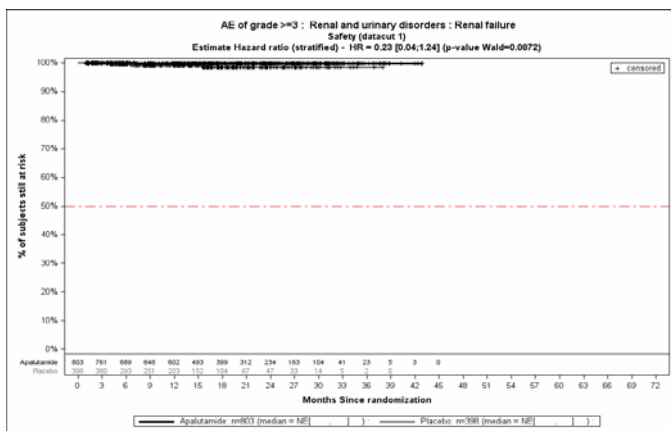


Abbildung (Anhang) 209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Nierenversagen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

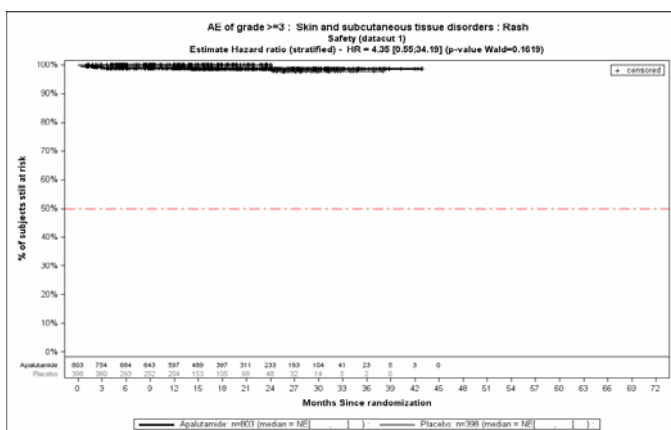


Abbildung (Anhang) 210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Ausschlag, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

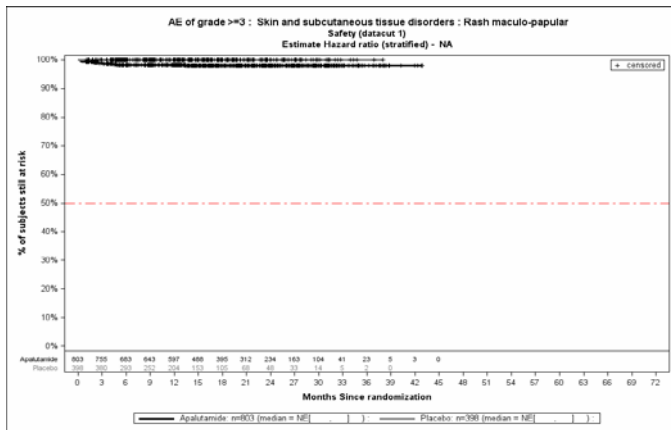


Abbildung (Anhang) 211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Ausschlag makulo-papulös, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

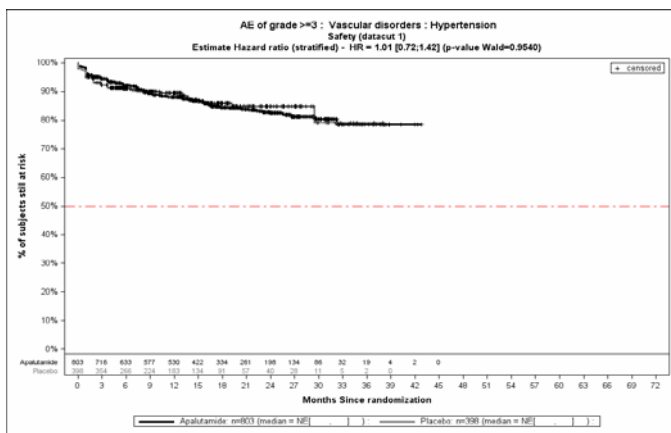


Abbildung (Anhang) 212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Hypertonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

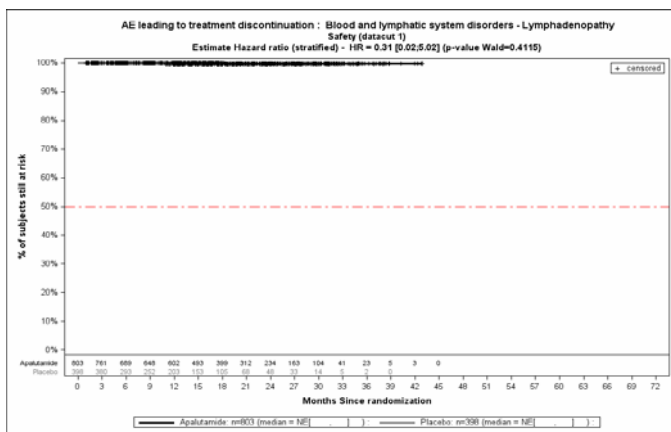


Abbildung (Anhang) 213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Lymphadenopathie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

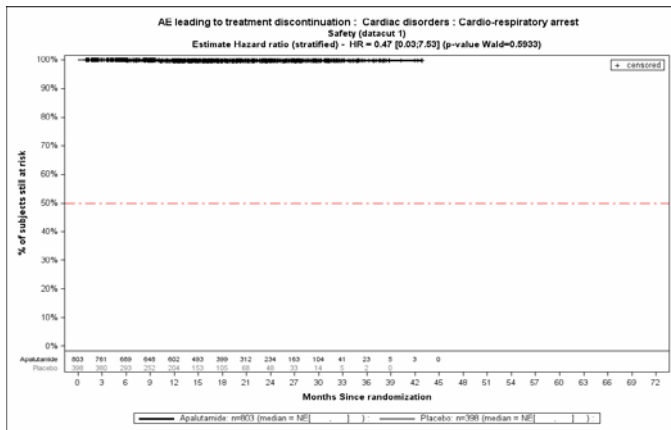


Abbildung (Anhang) 214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Herz- und Atemstillstand, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

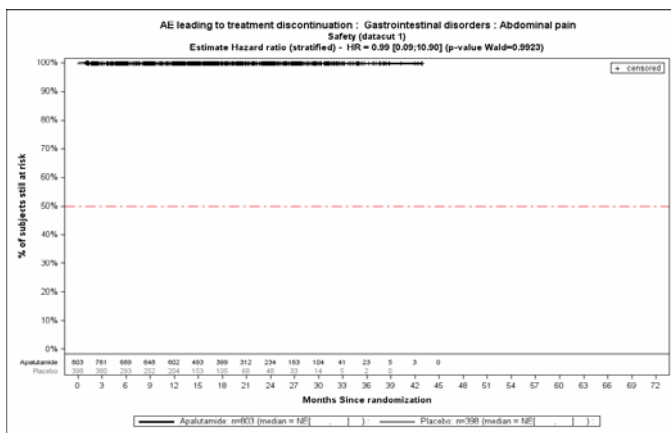


Abbildung (Anhang) 215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

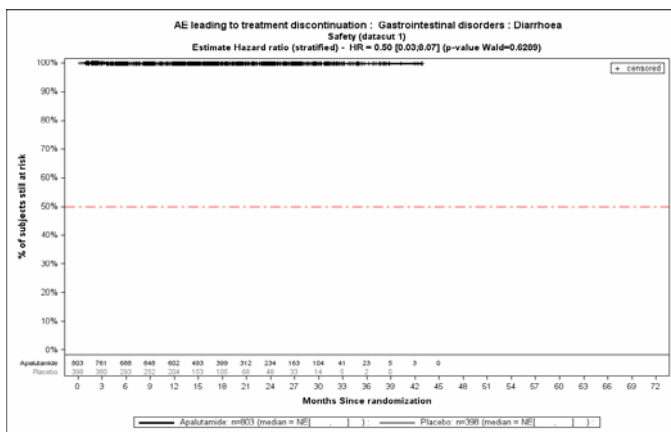


Abbildung (Anhang) 216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Diarrhö, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

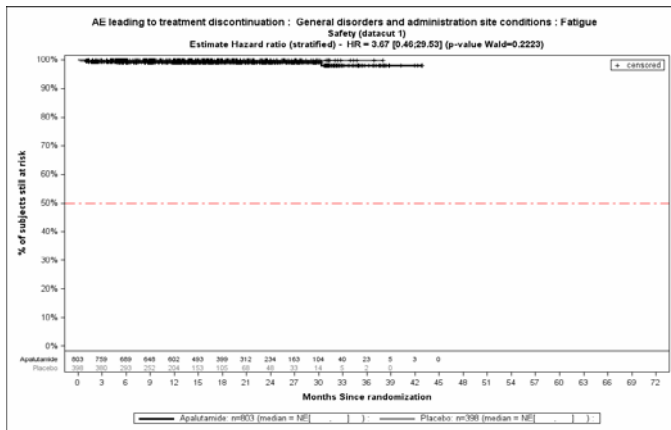


Abbildung (Anhang) 217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Ermüdung, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

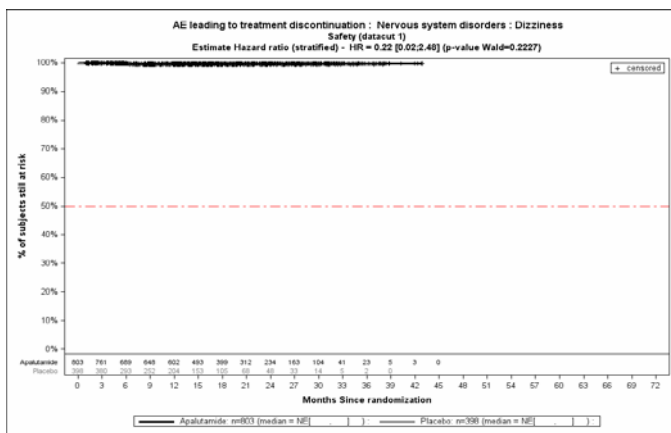


Abbildung (Anhang) 218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Schwindelgefühl, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

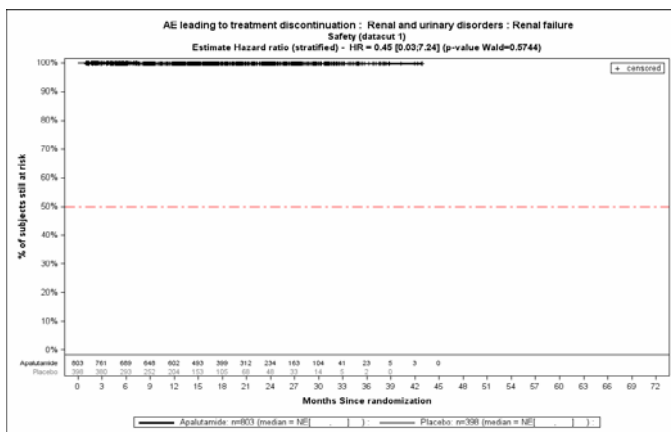


Abbildung (Anhang) 219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Nierenversagen, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

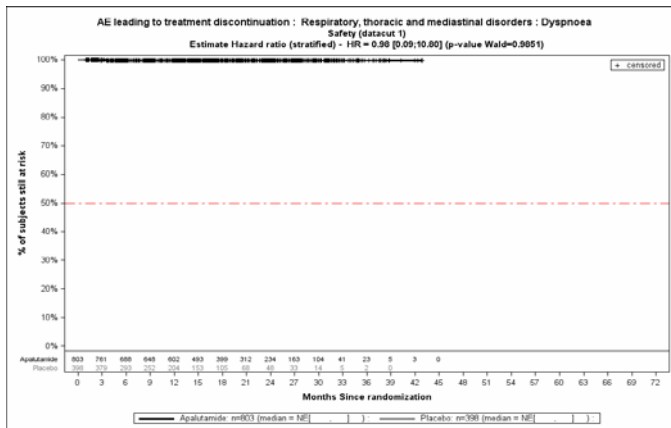


Abbildung (Anhang) 220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Dyspnoe, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

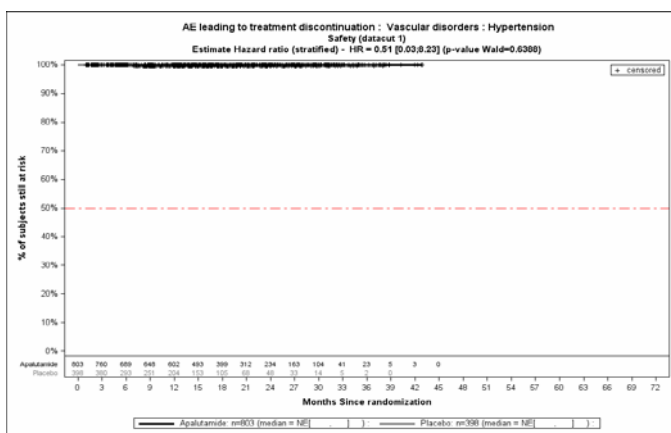


Abbildung (Anhang) 221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Hypertonie, Safety-Population, 1. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, 1. Datenschnitt. 2020.

Anhang 4-K: Kaplan-Meier-Kurven der nicht signifikanten UE nach System Organ Klassen und Bevorzugten Begriffen – 2. Datenschnitt

1. System-Organ-Klasse	1377
Abbildung (Anhang) 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1377
Abbildung (Anhang) 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1377
Abbildung (Anhang) 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1378
Abbildung (Anhang) 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1378
Abbildung (Anhang) 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1378
Abbildung (Anhang) 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1379
Abbildung (Anhang) 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1379
Abbildung (Anhang) 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Immunsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1379
Abbildung (Anhang) 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1380
Abbildung (Anhang) 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Safety- Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1380
Abbildung (Anhang) 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1380
Abbildung (Anhang) 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Produktprobleme, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1381
Abbildung (Anhang) 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1381
Abbildung (Anhang) 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1381
Abbildung (Anhang) 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety- Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1382
Abbildung (Anhang) 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1382
Abbildung (Anhang) 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1382

Abbildung (Anhang) 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1383
Abbildung (Anhang) 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1383
Abbildung (Anhang) 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1383
Abbildung (Anhang) 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety- Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1384
Abbildung (Anhang) 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1384
Abbildung (Anhang) 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1384
Abbildung (Anhang) 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety- Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1385
Abbildung (Anhang) 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1385
Abbildung (Anhang) 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1385
Abbildung (Anhang) 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Herzkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1386
Abbildung (Anhang) 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1386
Abbildung (Anhang) 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1386
Abbildung (Anhang) 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety- Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1387
Abbildung (Anhang) 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1387
Abbildung (Anhang) 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety- Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1387
Abbildung (Anhang) 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1388
Abbildung (Anhang) 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1388
Abbildung (Anhang) 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety- Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1388

Abbildung (Anhang) 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1389
Abbildung (Anhang) 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1389
Abbildung (Anhang) 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1389
Abbildung (Anhang) 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1390
Abbildung (Anhang) 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1390
Abbildung (Anhang) 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1390
Abbildung (Anhang) 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1391
Abbildung (Anhang) 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1391
Abbildung (Anhang) 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1391
Abbildung (Anhang) 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1392
Abbildung (Anhang) 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1392
Abbildung (Anhang) 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN....	1392
Abbildung (Anhang) 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1393
Abbildung (Anhang) 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1393
Abbildung (Anhang) 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1393
Abbildung (Anhang) 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1394
2. Bevorzugte Begriffe.....	1394
Abbildung (Anhang) 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Anämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1394

Abbildung (Anhang) 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Leukopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1394
Abbildung (Anhang) 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lymphopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1395
Abbildung (Anhang) 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Neutropenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1395
Abbildung (Anhang) 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1395
Abbildung (Anhang) 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Angina pectoris, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1396
Abbildung (Anhang) 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1396
Abbildung (Anhang) 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bradykardie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1396
Abbildung (Anhang) 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1397
Abbildung (Anhang) 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Stauungsinsuffizienz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1397
Abbildung (Anhang) 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Palpitationen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1397
Abbildung (Anhang) 63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Tachykardie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1398
Abbildung (Anhang) 64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ohrschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1398
Abbildung (Anhang) 65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Vertigo, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1398
Abbildung (Anhang) 66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Katarakt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1399
Abbildung (Anhang) 67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Trockenes Auge, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1399
Abbildung (Anhang) 68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Tränensekretion verstärkt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1399
Abbildung (Anhang) 69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sehen verschwommen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1400
Abbildung (Anhang) 70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Abdominale Beschwerden, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1400
Abbildung (Anhang) 71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bauch aufgetrieben, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1400
Abbildung (Anhang) 72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1401
Abbildung (Anhang) 73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen Unterbauch, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN...	1401
Abbildung (Anhang) 74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Karies, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1401
Abbildung (Anhang) 75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Diarrhö, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1402
Abbildung (Anhang) 76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Darmdivertikel, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1402
Abbildung (Anhang) 77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Mundtrockenheit, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1402

Abbildung (Anhang) 78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dyspepsie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1403
Abbildung (Anhang) 79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dysphagie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1403
Abbildung (Anhang) 80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Flatulenz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1403
Abbildung (Anhang) 81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastritis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1404
Abbildung (Anhang) 82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastroösophageale Refluxerkrankung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1404
Abbildung (Anhang) 83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hämatochezie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1404
Abbildung (Anhang) 84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hämorrhoiden, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1405
Abbildung (Anhang) 85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hiatushernie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1405
Abbildung (Anhang) 86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Leistenbruch, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1405
Abbildung (Anhang) 87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dickdarmpolyp, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1406
Abbildung (Anhang) 88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Übelkeit, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1406
Abbildung (Anhang) 89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rektalblutung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1406
Abbildung (Anhang) 90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Brechreiz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1407
Abbildung (Anhang) 91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zahnschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1407
Abbildung (Anhang) 92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erbrechen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1407
Abbildung (Anhang) 93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Asthenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1408
Abbildung (Anhang) 94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Brustkorbschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1408
Abbildung (Anhang) 95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schüttelfrost, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1408
Abbildung (Anhang) 96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gangstörung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1409
Abbildung (Anhang) 97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Grippeähnliche Erkrankung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1409
Abbildung (Anhang) 98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Unwohlsein, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1409
Abbildung (Anhang) 99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1410
Abbildung (Anhang) 100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ödem peripher, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1410
Abbildung (Anhang) 101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1410

Abbildung (Anhang) 102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Periphere Schwellung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1411
Abbildung (Anhang) 103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Cholelithiasis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1411
Abbildung (Anhang) 104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Jahreszeitbedingte Allergie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1411
Abbildung (Anhang) 105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bronchitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1412
Abbildung (Anhang) 106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zellulitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1412
Abbildung (Anhang) 107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Konjunktivitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1412
Abbildung (Anhang) 108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zystitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1413
Abbildung (Anhang) 109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastroenteritis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1413
Abbildung (Anhang) 110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Herpes zoster, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1413
Abbildung (Anhang) 111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Grippe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1414
Abbildung (Anhang) 112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Infektion der unteren Atemwege, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1414
Abbildung (Anhang) 113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nasopharyngitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1414
Abbildung (Anhang) 114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Onychomykose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1415
Abbildung (Anhang) 115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Pneumonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1415
Abbildung (Anhang) 116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Atemwegsinfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1415
Abbildung (Anhang) 117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rhinitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1416
Abbildung (Anhang) 118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sepsis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1416
Abbildung (Anhang) 119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sinusitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1416
Abbildung (Anhang) 120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hautinfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1417
Abbildung (Anhang) 121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zahnabszess, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1417
Abbildung (Anhang) 122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zahninfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1417
Abbildung (Anhang) 123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Infektion der oberen Atemwege, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1418
Abbildung (Anhang) 124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Arthropodenbiss, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1418
Abbildung (Anhang) 125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Knochenkontusion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1418

Abbildung (Anhang) 126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Thoraxverletzung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1419
Abbildung (Anhang) 127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kontusion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1419
Abbildung (Anhang) 128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Fraktur des Fußes, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1419
Abbildung (Anhang) 129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Fraktur der Hüfte, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1420
Abbildung (Anhang) 130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Risswunde, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1420
Abbildung (Anhang) 131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Verletzung der Gliedmaßen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1420
Abbildung (Anhang) 132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Fraktur eines Lendenwirbels, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1421
Abbildung (Anhang) 133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskelzerrung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1421
Abbildung (Anhang) 134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen während eines Eingriffes, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1421
Abbildung (Anhang) 135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rippenfraktur, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1422
Abbildung (Anhang) 136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Wirbelsäulenkompressionsfraktur, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1422
Abbildung (Anhang) 137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Alaninaminotransferase erhöht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1422
Abbildung (Anhang) 138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Aspartataminotransferase erhöht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1423
Abbildung (Anhang) 139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Testosteron im Blut erhöht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1423
Abbildung (Anhang) 140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gewicht erhöht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1423
Abbildung (Anhang) 141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Appetit vermindert, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1424
Abbildung (Anhang) 142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dehydration, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1424
Abbildung (Anhang) 143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Diabetes mellitus, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1424
Abbildung (Anhang) 144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperglykämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1425
Abbildung (Anhang) 145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperkaliämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1425
Abbildung (Anhang) 146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperlipidämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1425
Abbildung (Anhang) 147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypokalzämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1426

Abbildung (Anhang) 148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyponatriämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1426
Abbildung (Anhang) 149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Arthritis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1426
Abbildung (Anhang) 150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Knochenschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1427
Abbildung (Anhang) 151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Flankenschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1427
Abbildung (Anhang) 152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Leistenschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1427
Abbildung (Anhang) 153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gelenkschwellung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1428
Abbildung (Anhang) 154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskelspasmen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1428
Abbildung (Anhang) 155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskuläre Schwäche, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1428
Abbildung (Anhang) 156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1429
Abbildung (Anhang) 157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1429
Abbildung (Anhang) 158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Myalgie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1429
Abbildung (Anhang) 159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nackenschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1430
Abbildung (Anhang) 160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Osteoarthrose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1430
Abbildung (Anhang) 161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Osteopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1430
Abbildung (Anhang) 162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Osteoporose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1431
Abbildung (Anhang) 163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerz in einer Extremität, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1431
Abbildung (Anhang) 164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Basalzellkarzinom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1431
Abbildung (Anhang) 165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bösartiges Melanom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1432
Abbildung (Anhang) 166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Seborrhoische Keratose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN ..	1432
Abbildung (Anhang) 167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Plattenepithelkarzinom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN...	1432
Abbildung (Anhang) 168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Amnesie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1433
Abbildung (Anhang) 169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Aufmerksamkeitsstörungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1433
Abbildung (Anhang) 170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schwindelgefühl, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1433

Abbildung (Anhang) 171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kopfschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1434
Abbildung (Anhang) 172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypästhesie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1434
Abbildung (Anhang) 173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lethargie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1434
Abbildung (Anhang) 174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1435
Abbildung (Anhang) 175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Periphere Neuropathie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN....	1435
Abbildung (Anhang) 176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Parästhesie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1435
Abbildung (Anhang) 177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ischialgie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1436
Abbildung (Anhang) 178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Somnolenz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1436
Abbildung (Anhang) 179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Synkope, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1436
Abbildung (Anhang) 180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Transitorische ischämische Attacke, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1437
Abbildung (Anhang) 181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Tremor, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1437
Abbildung (Anhang) 182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Angst, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1437
Abbildung (Anhang) 183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Depressive Verstimmung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1438
Abbildung (Anhang) 184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Depression, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1438
Abbildung (Anhang) 185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schlaflosigkeit, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1438
Abbildung (Anhang) 186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1439
Abbildung (Anhang) 187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Blasenspasmus, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1439
Abbildung (Anhang) 188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Chronische Nierenerkrankung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1439
Abbildung (Anhang) 189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dysurie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1440
Abbildung (Anhang) 190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Symptome der unteren Harnwege, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1440
Abbildung (Anhang) 191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nephrolithiasis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1440
Abbildung (Anhang) 192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nierenzyste, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1441
Abbildung (Anhang) 193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nierenversagen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1441

Abbildung (Anhang) 194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1441
Abbildung (Anhang) 195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Harninkontinenz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1442
Abbildung (Anhang) 196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gynäkomastie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1442
Abbildung (Anhang) 197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Beckenschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1442
Abbildung (Anhang) 198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1443
Abbildung (Anhang) 199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Husten, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1443
Abbildung (Anhang) 200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dyspnoe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1443
Abbildung (Anhang) 201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Belastungsdyspnoe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1444
Abbildung (Anhang) 202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Epistaxis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1444
Abbildung (Anhang) 203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nasenverstopfung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1444
Abbildung (Anhang) 204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen im Oropharynx, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1445
Abbildung (Anhang) 205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Husten mit Auswurf, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1445
Abbildung (Anhang) 206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lungenembolie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1445
Abbildung (Anhang) 207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Allergische Rhinitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1446
Abbildung (Anhang) 208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rhinorrhoe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1446
Abbildung (Anhang) 209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Keratosi actinica, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1446
Abbildung (Anhang) 210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kontaktdermatitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1447
Abbildung (Anhang) 211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Trockene Haut, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1447
Abbildung (Anhang) 212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ekzem, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1447
Abbildung (Anhang) 213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erythem, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1448
Abbildung (Anhang) 214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperhidrose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1448
Abbildung (Anhang) 215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Pruritus generalisiert, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1448
Abbildung (Anhang) 216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Psoriasis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1449
Abbildung (Anhang) 217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Makulöser Ausschlag, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1449

Abbildung (Anhang) 218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ausschlag mit Juckreiz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN...	1449
Abbildung (Anhang) 219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hautläsion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1450
Abbildung (Anhang) 220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Urtikaria, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1450
Abbildung (Anhang) 221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hämatom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1450
Abbildung (Anhang) 222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypertonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1451
Abbildung (Anhang) 223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypotonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1451
Abbildung (Anhang) 224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1451
Abbildung (Anhang) 225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Pneumonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1452
Abbildung (Anhang) 226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Sepsis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1452
Abbildung (Anhang) 227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1452
Abbildung (Anhang) 228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Sturz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1453
Abbildung (Anhang) 229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1453
Abbildung (Anhang) 230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Hämaturie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1453
Abbildung (Anhang) 231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Hydronephrose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.	1454
Abbildung (Anhang) 232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Nierenversagen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.	1454
Abbildung (Anhang) 233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Harnwegsobstruktion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1454
Abbildung (Anhang) 234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Anämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1455
Abbildung (Anhang) 235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1455
Abbildung (Anhang) 236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Katarakt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1455
Abbildung (Anhang) 237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Diarrhö, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1456
Abbildung (Anhang) 238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Pneumonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1456
Abbildung (Anhang) 239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Sepsis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1456
Abbildung (Anhang) 240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1457
Abbildung (Anhang) 241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Sturz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1457

Abbildung (Anhang) 242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Gewicht erniedrigt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1457
Abbildung (Anhang) 243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Hyperkaliämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1458
Abbildung (Anhang) 244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Rückenschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1458
Abbildung (Anhang) 245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Synkope, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1458
Abbildung (Anhang) 246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1459
Abbildung (Anhang) 247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Hämaturie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1459
Abbildung (Anhang) 248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Lungenembolie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1459
Abbildung (Anhang) 249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Ausschlag, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1460
Abbildung (Anhang) 250: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Ausschlag makulo-papulös, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1460
Abbildung (Anhang) 251: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Hypertonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1460
Abbildung (Anhang) 252: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Lymphadenopathie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1461
Abbildung (Anhang) 253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Herz- und Atemstillstand, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1461
Abbildung (Anhang) 254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1461
Abbildung (Anhang) 255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Diarrhö, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1462
Abbildung (Anhang) 256: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Ermüdung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1462
Abbildung (Anhang) 257: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Gewicht erniedrigt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1462
Abbildung (Anhang) 258: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Schwindelgefühl, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1463
Abbildung (Anhang) 259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Nierenversagen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1463
Abbildung (Anhang) 260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Dyspnoe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1463
Abbildung (Anhang) 261: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Hypertonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1464

Dieser Anhang enthält die Kaplan-Meier Kurven der nicht-signifikanten Bevorzugten Begriffe und System-Organ-Klassen für die Studie SPARTAN

SPARTAN

1. System-Organ-Klasse

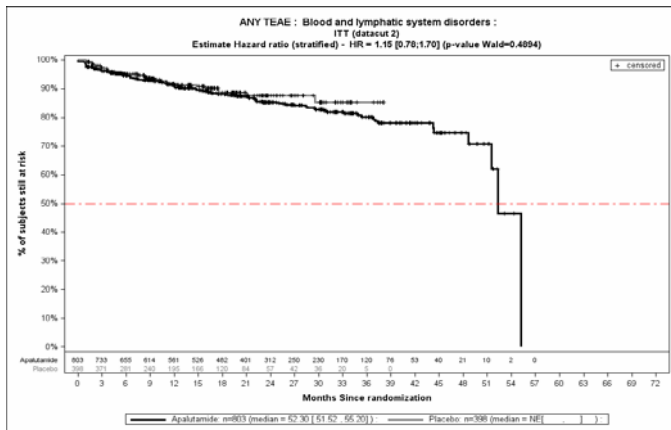


Abbildung (Anhang) 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

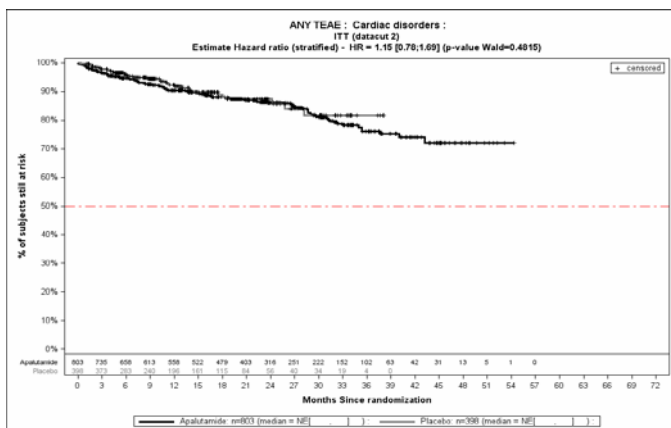


Abbildung (Anhang) 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

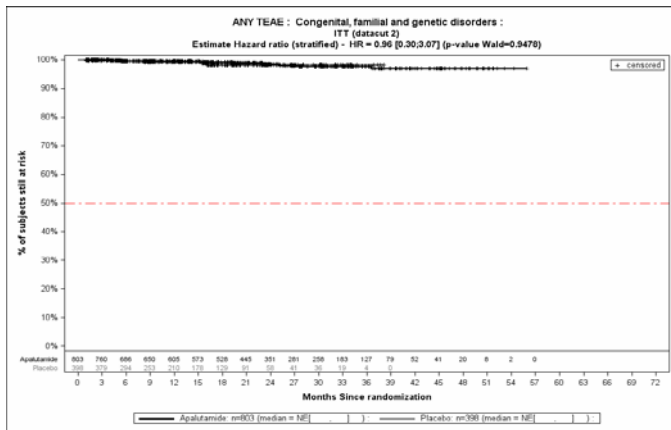


Abbildung (Anhang) 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

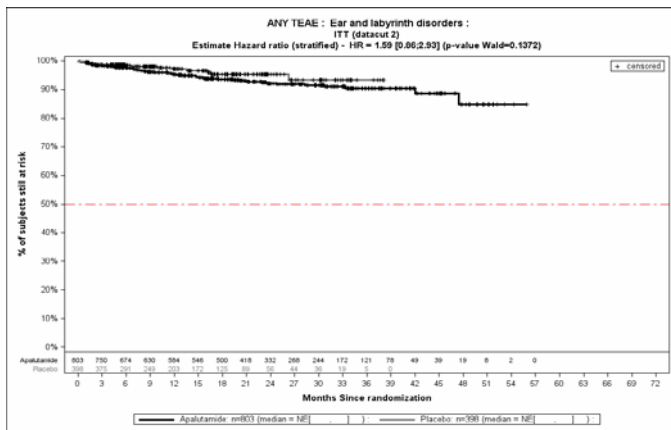


Abbildung (Anhang) 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

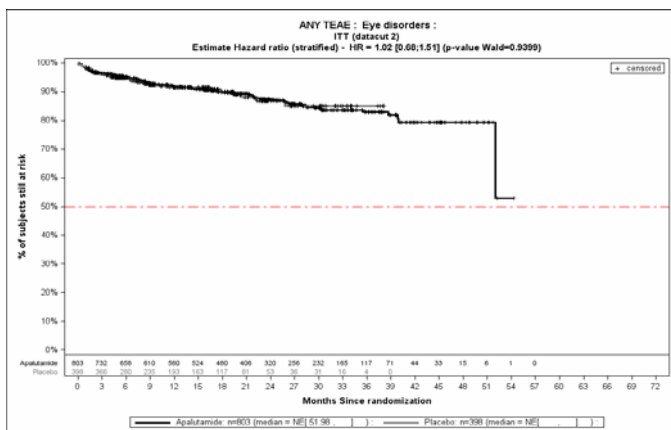


Abbildung (Anhang) 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

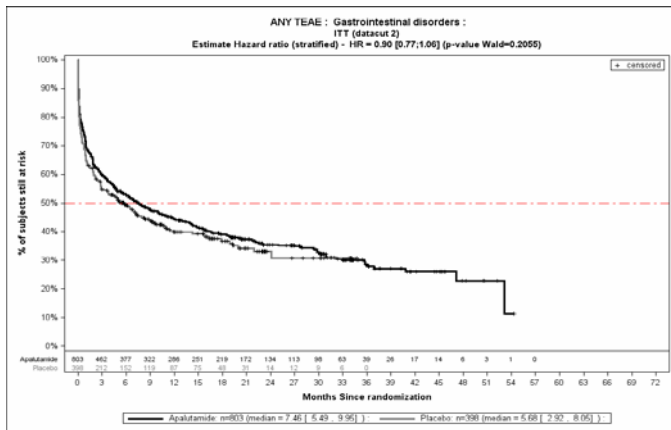


Abbildung (Anhang) 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

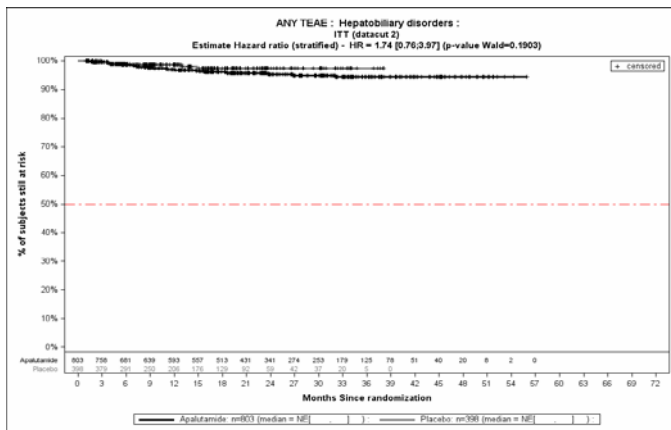


Abbildung (Anhang) 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

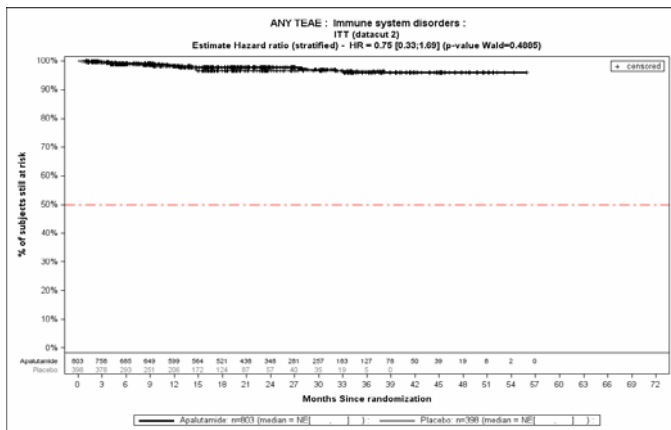


Abbildung (Anhang) 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Immunsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

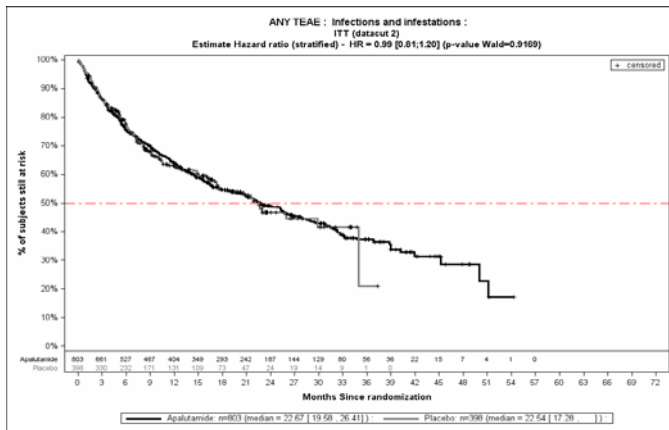


Abbildung (Anhang) 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

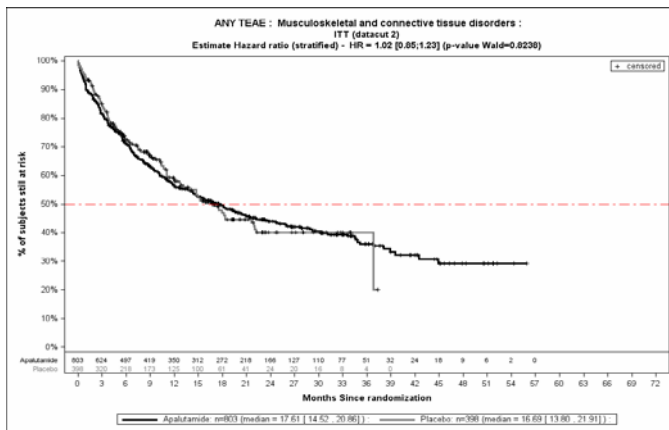


Abbildung (Anhang) 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

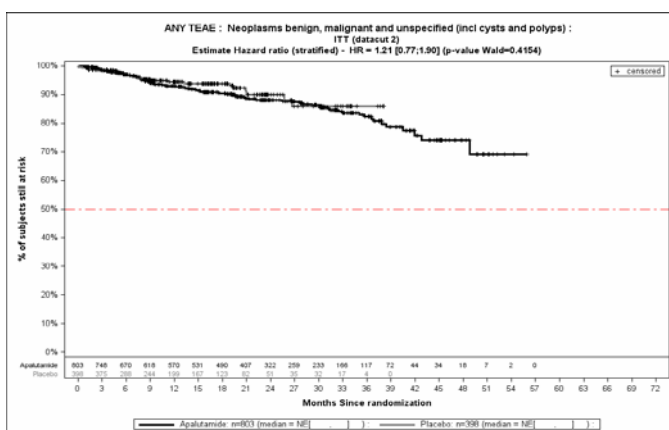


Abbildung (Anhang) 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

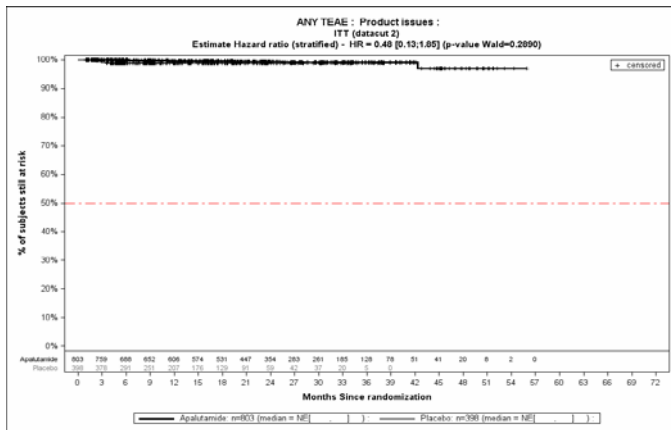


Abbildung (Anhang) 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Produktprobleme, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

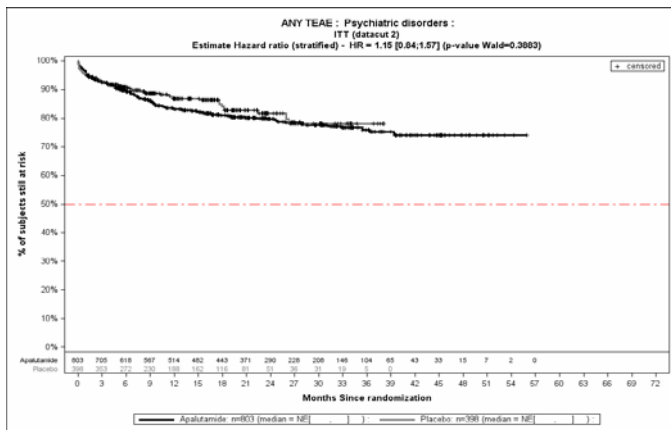


Abbildung (Anhang) 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

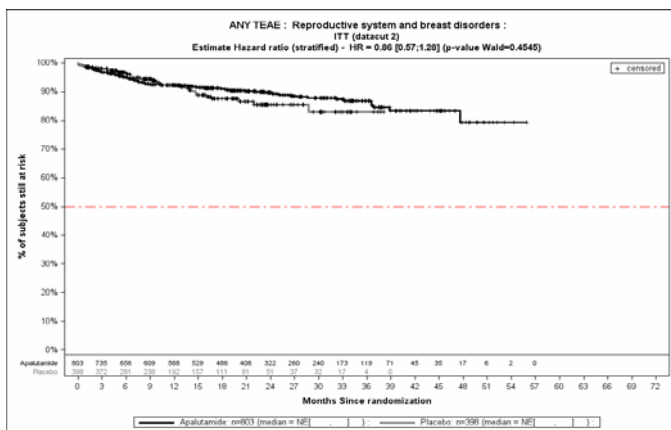


Abbildung (Anhang) 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

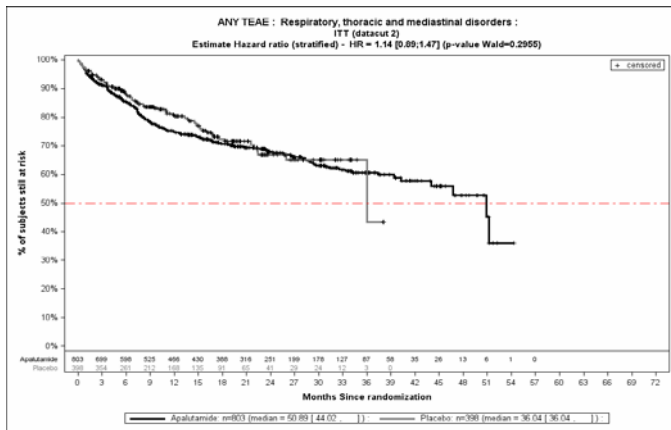


Abbildung (Anhang) 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

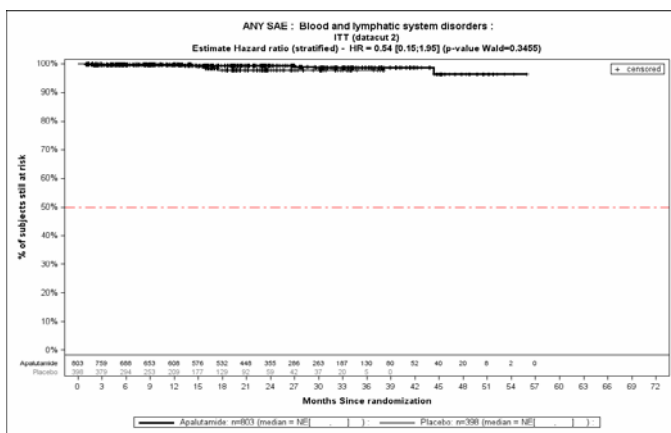


Abbildung (Anhang) 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

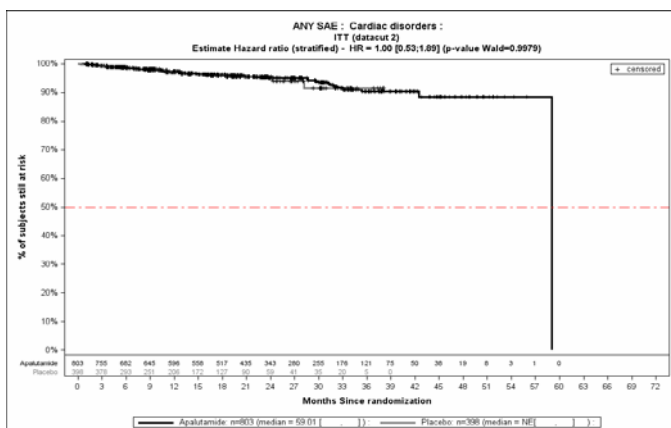


Abbildung (Anhang) 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

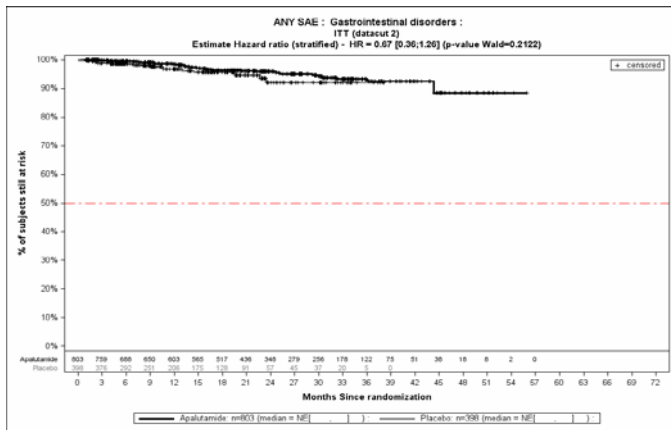


Abbildung (Anhang) 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

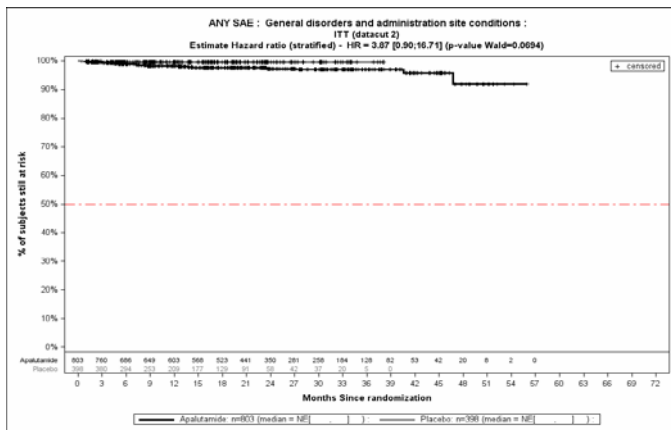


Abbildung (Anhang) 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

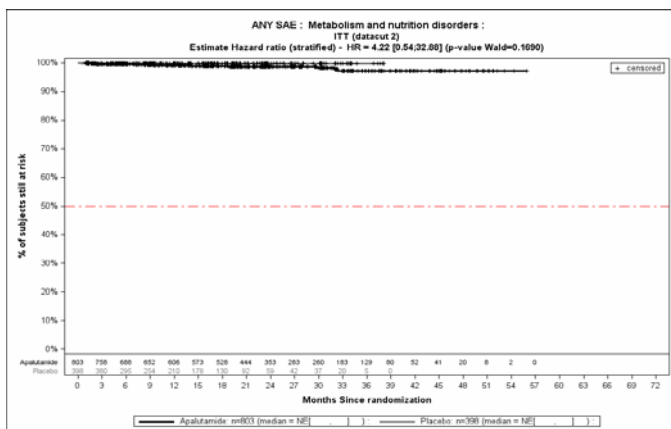


Abbildung (Anhang) 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

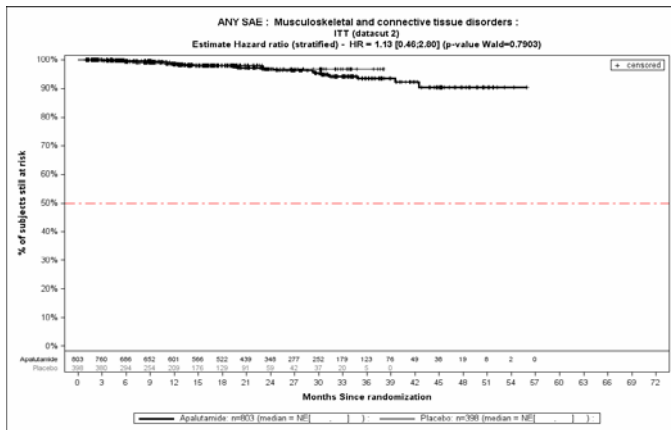


Abbildung (Anhang) 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

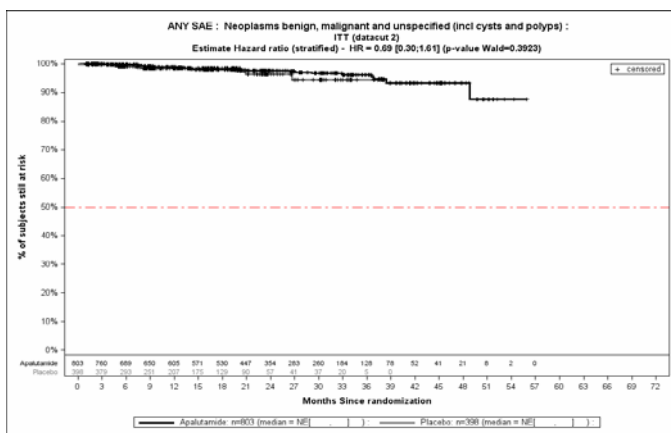


Abbildung (Anhang) 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

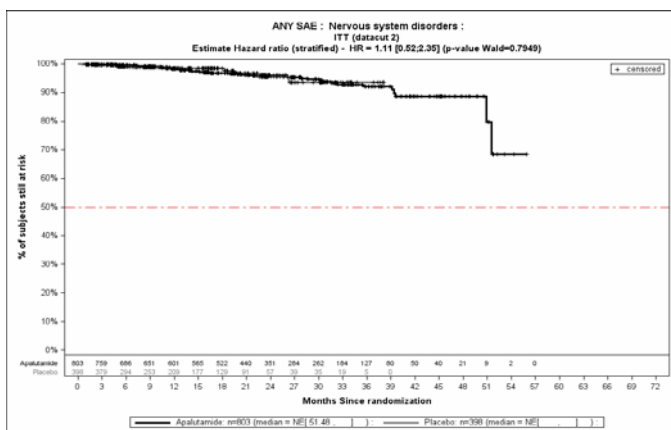


Abbildung (Anhang) 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

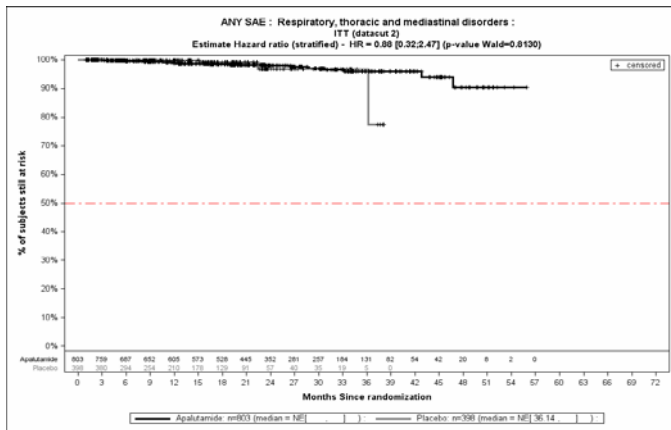


Abbildung (Anhang) 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

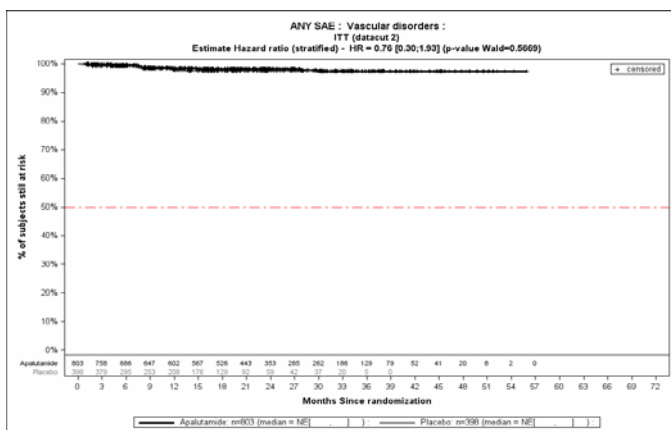


Abbildung (Anhang) 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

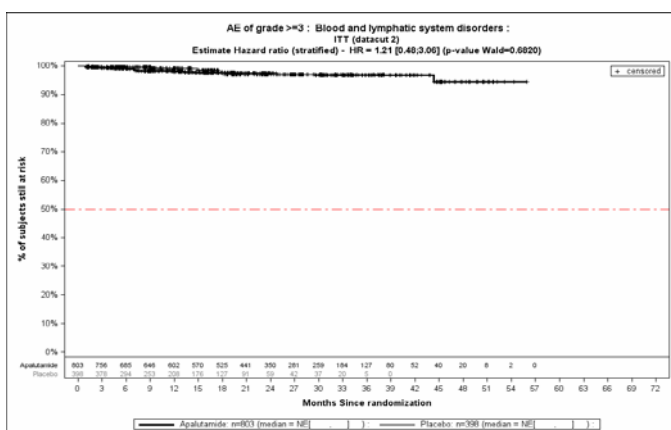


Abbildung (Anhang) 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

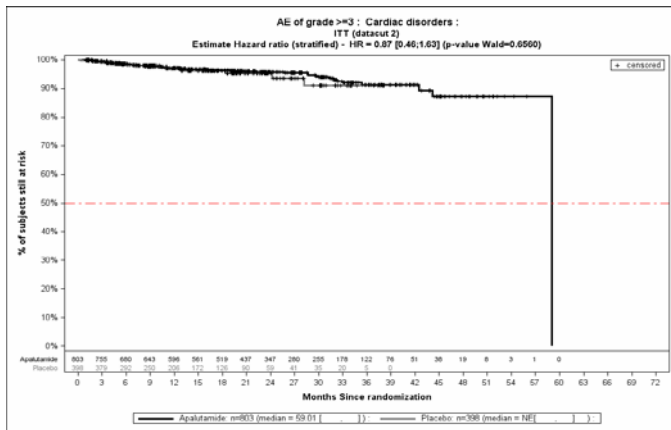


Abbildung (Anhang) 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

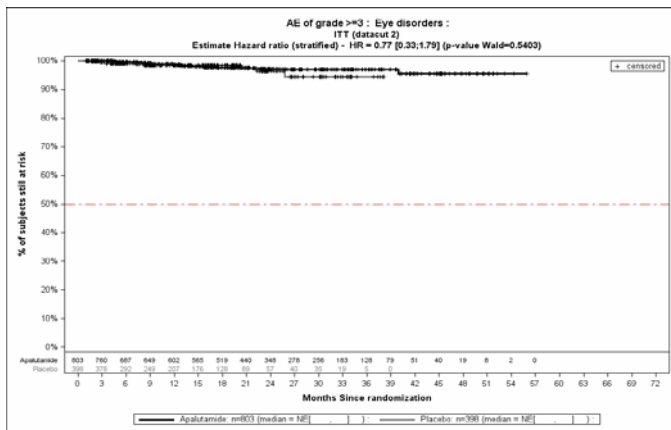


Abbildung (Anhang) 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

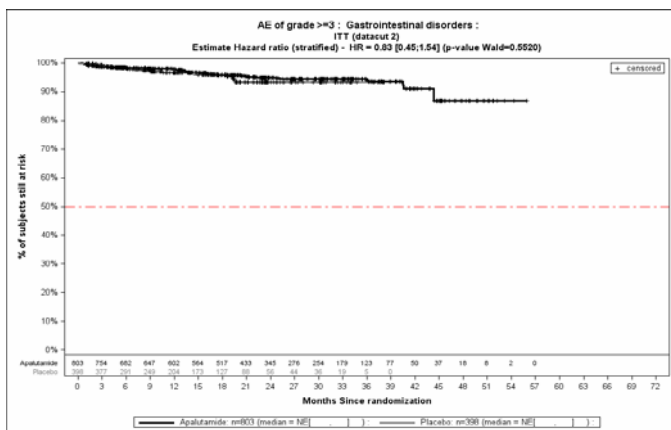


Abbildung (Anhang) 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

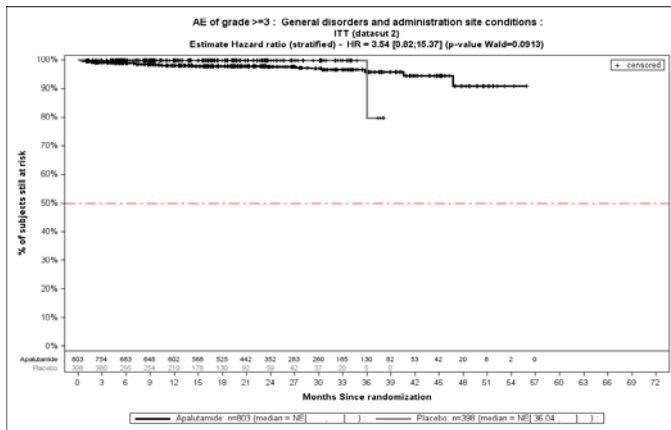


Abbildung (Anhang) 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

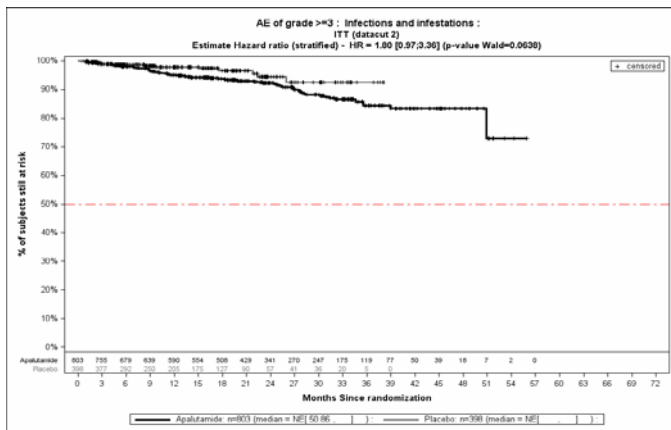


Abbildung (Anhang) 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

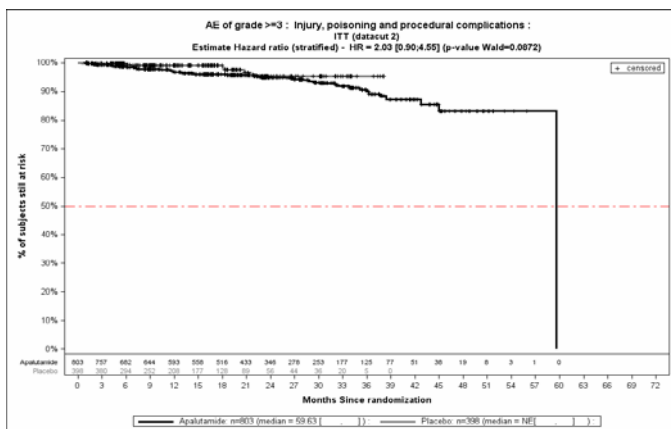


Abbildung (Anhang) 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

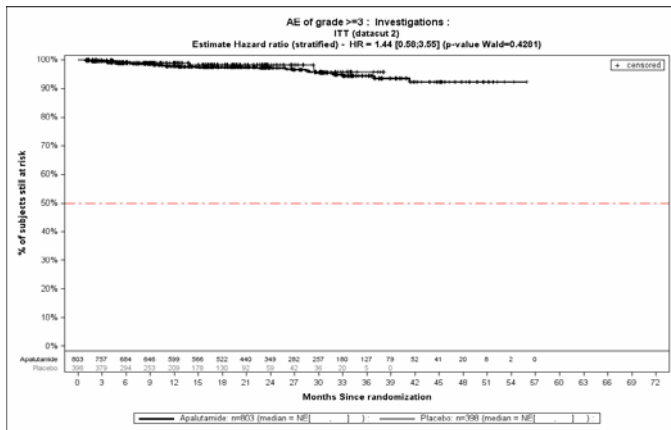


Abbildung (Anhang) 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

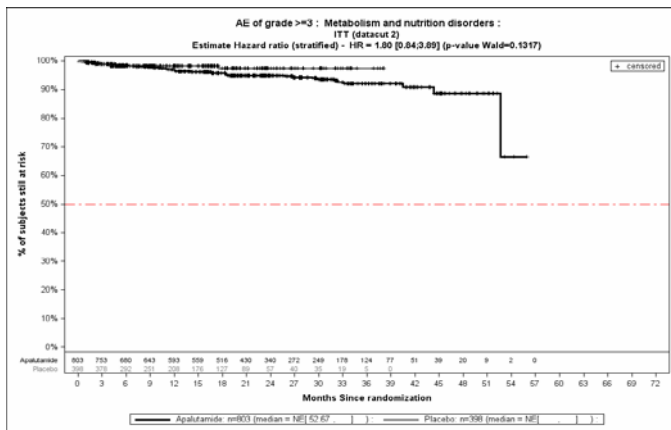


Abbildung (Anhang) 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

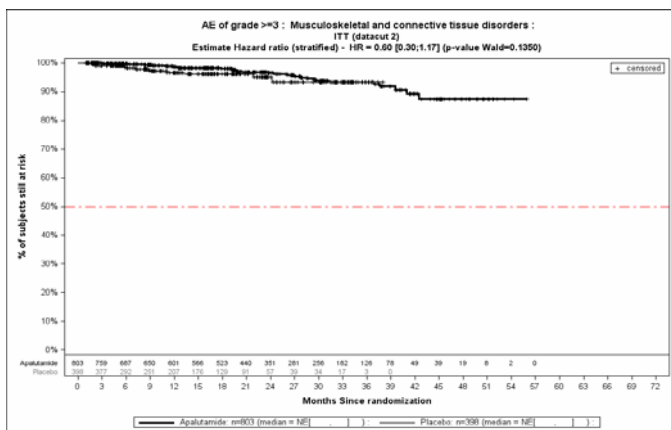


Abbildung (Anhang) 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

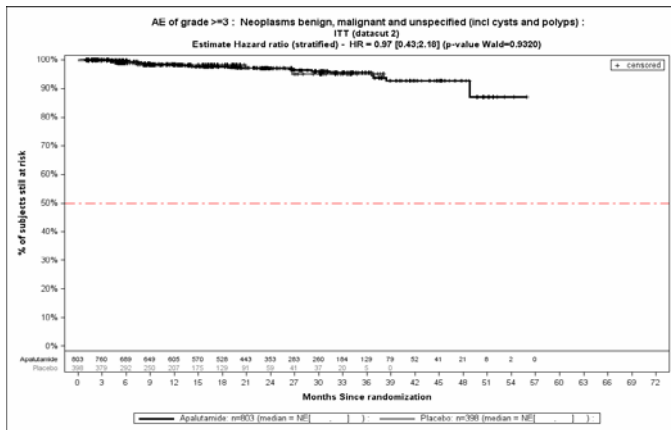


Abbildung (Anhang) 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

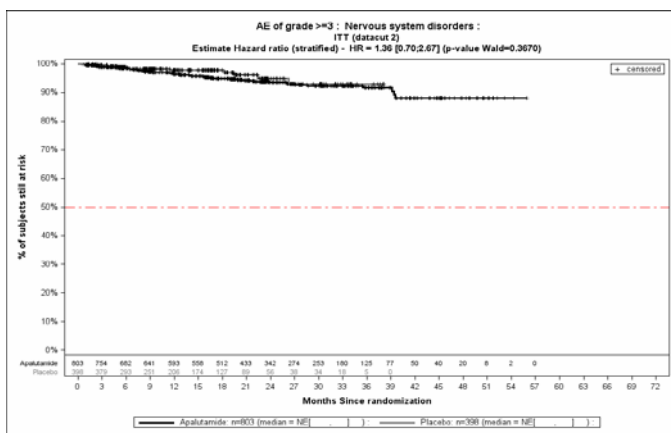


Abbildung (Anhang) 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

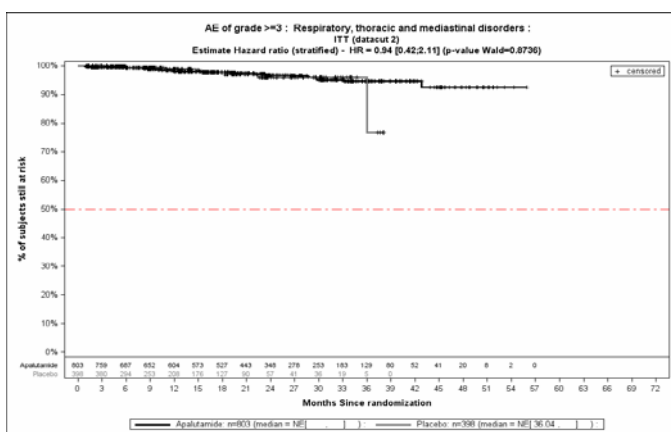


Abbildung (Anhang) 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

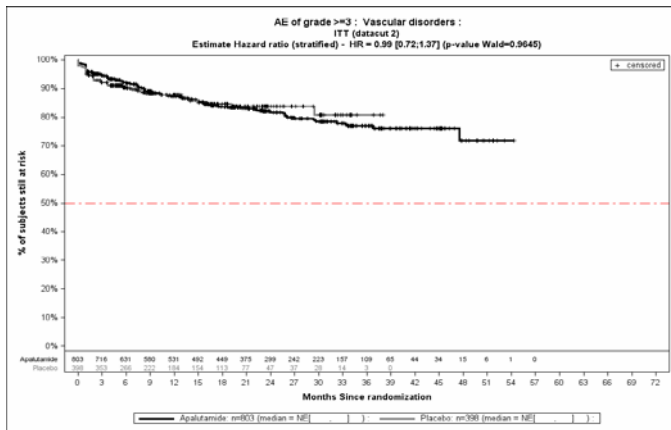


Abbildung (Anhang) 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

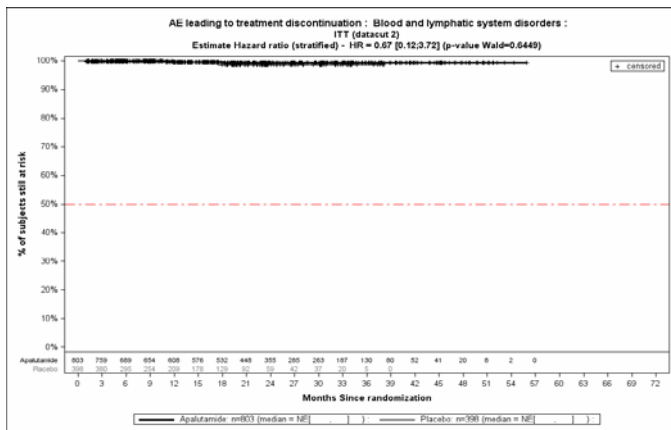


Abbildung (Anhang) 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

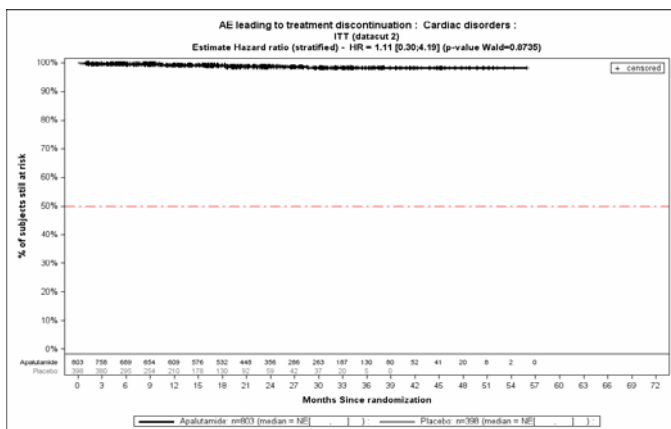


Abbildung (Anhang) 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

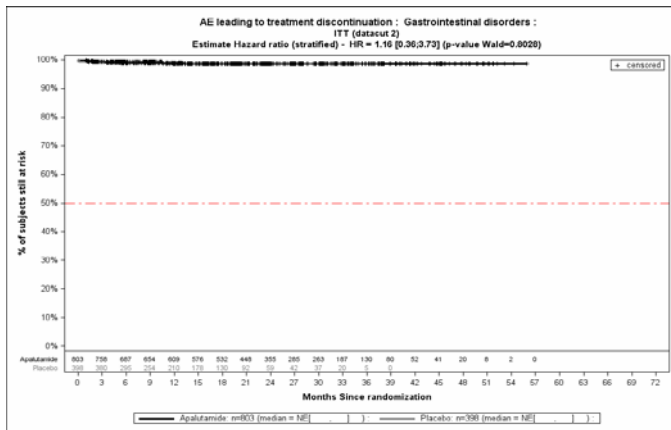


Abbildung (Anhang) 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

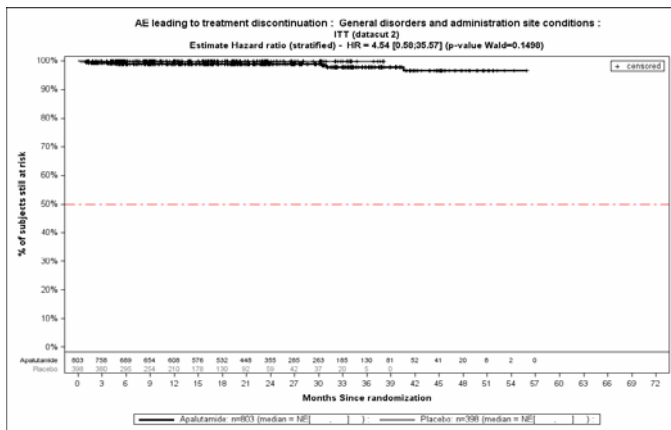


Abbildung (Anhang) 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

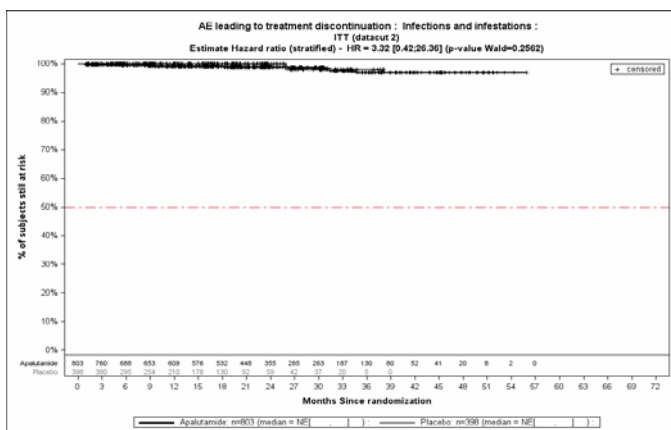


Abbildung (Anhang) 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

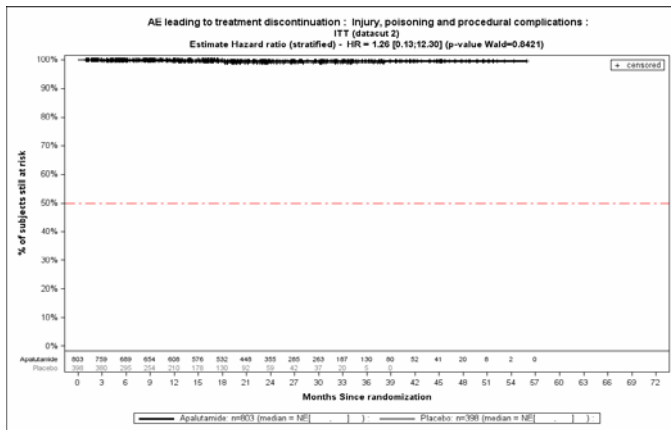


Abbildung (Anhang) 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.



Abbildung (Anhang) 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

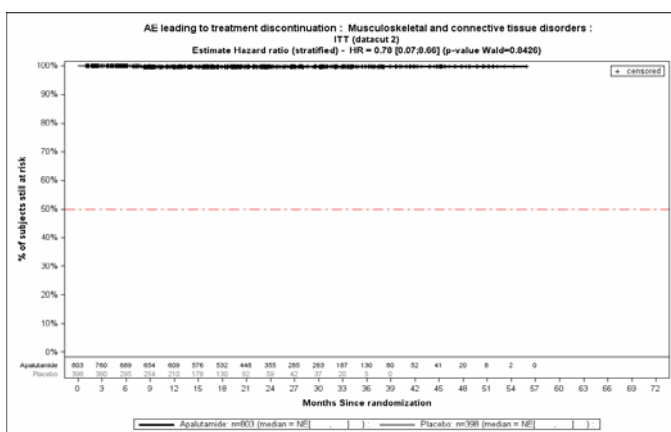


Abbildung (Anhang) 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

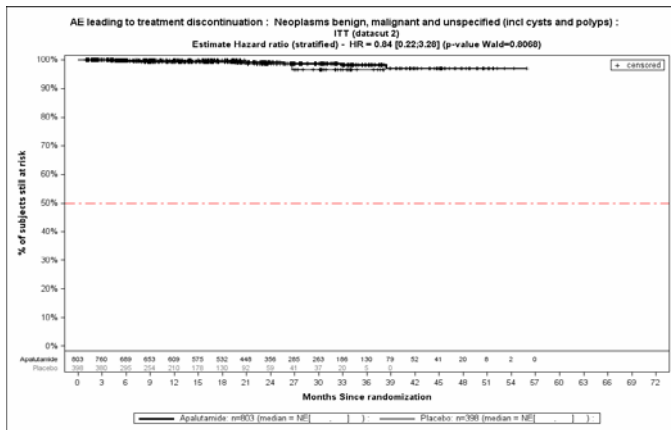


Abbildung (Anhang) 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

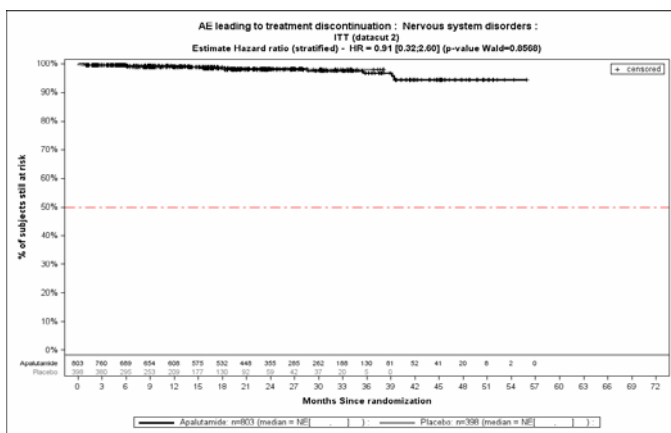


Abbildung (Anhang) 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

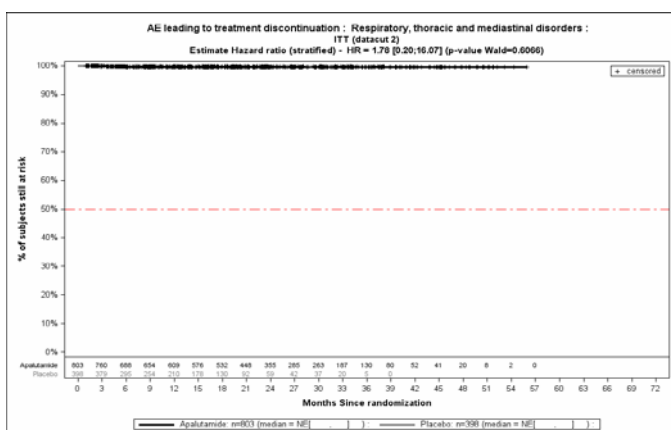


Abbildung (Anhang) 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

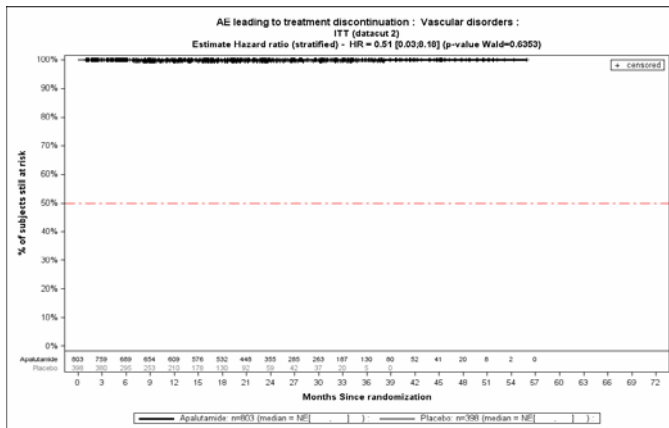


Abbildung (Anhang) 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

2. Bevorzugte Begriffe

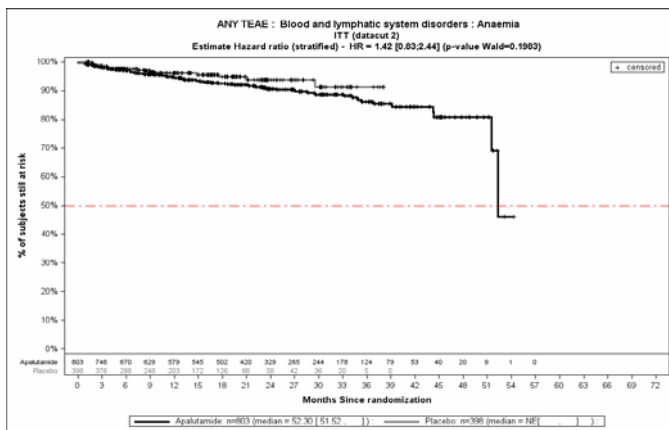


Abbildung (Anhang) 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Anämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

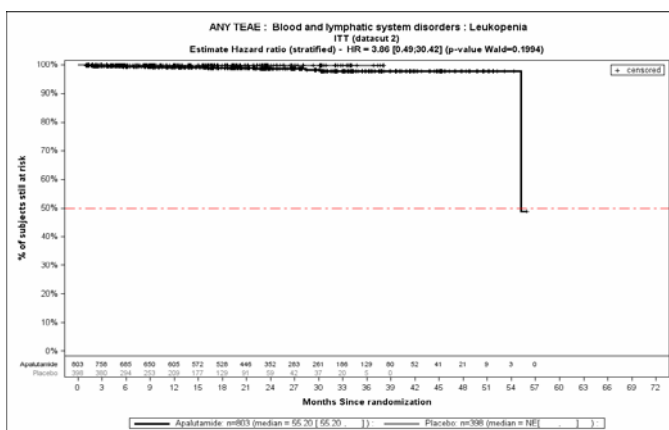


Abbildung (Anhang) 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Leukopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

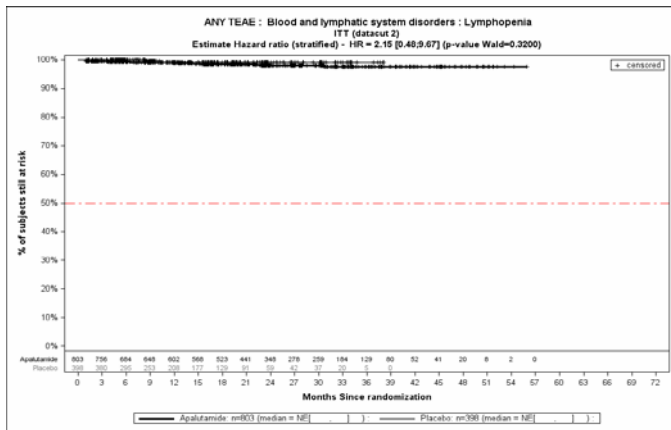


Abbildung (Anhang) 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lymphopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

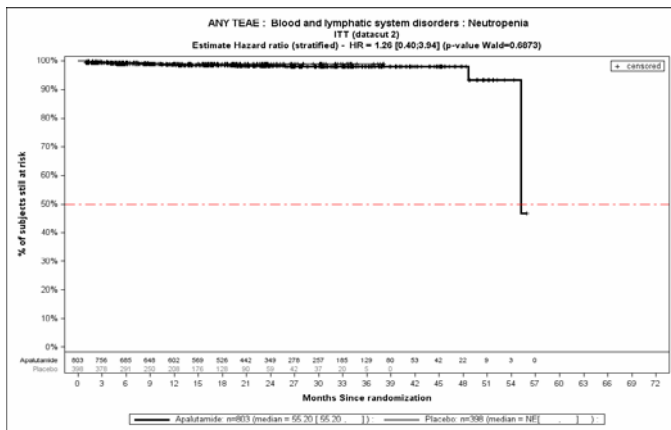


Abbildung (Anhang) 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Neutropenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

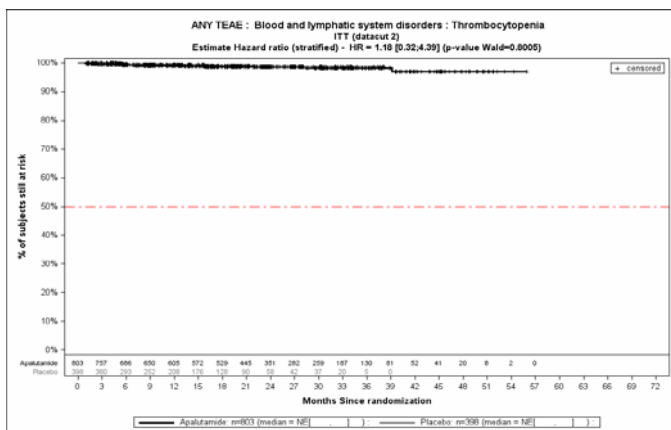


Abbildung (Anhang) 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

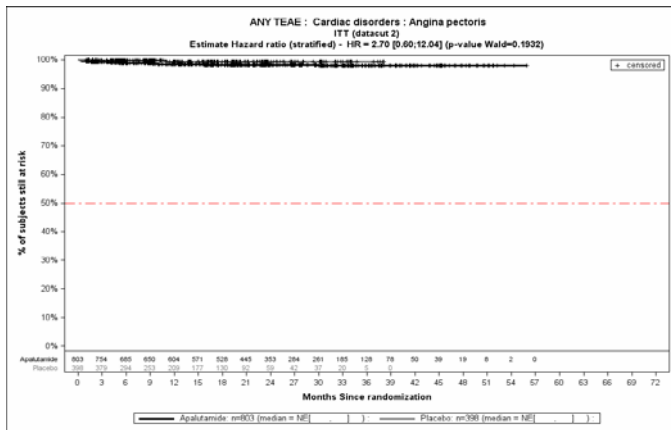


Abbildung (Anhang) 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Angina pectoris, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

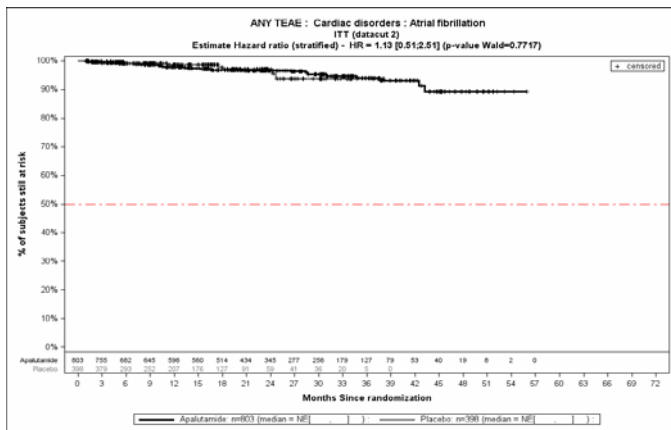


Abbildung (Anhang) 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

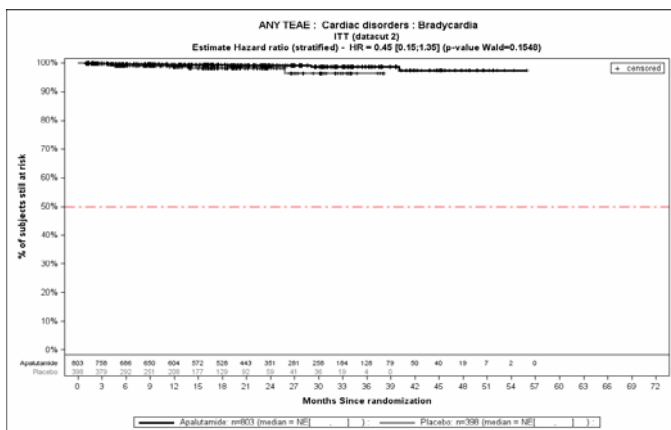


Abbildung (Anhang) 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bradykardie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

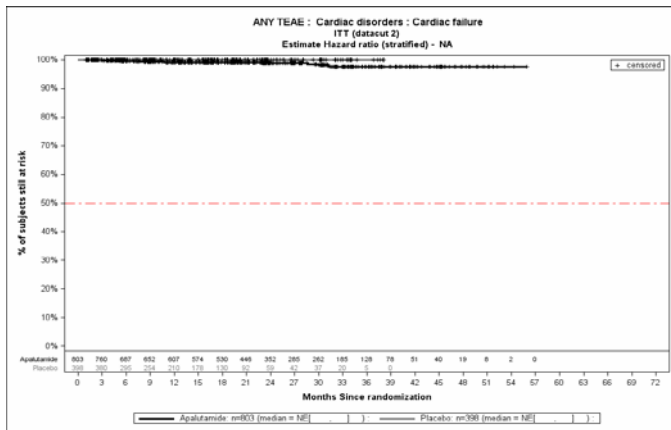


Abbildung (Anhang) 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

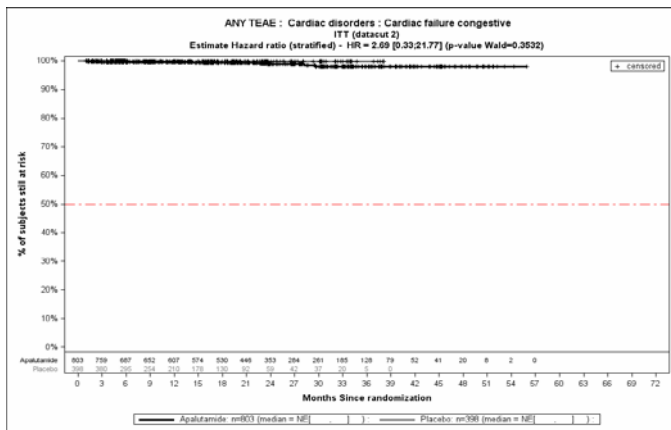


Abbildung (Anhang) 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Stauungsinsuffizienz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

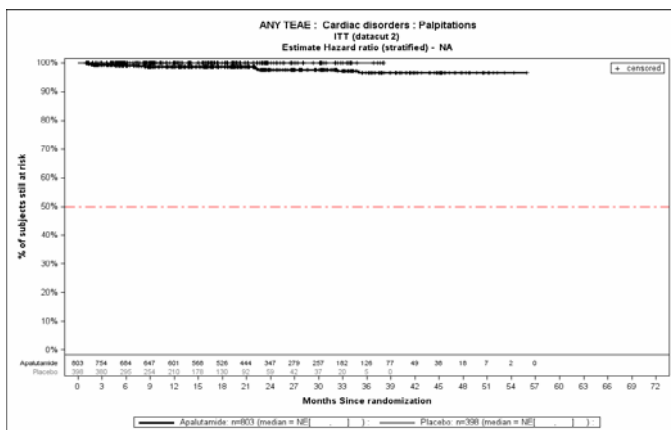


Abbildung (Anhang) 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Palpitationen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

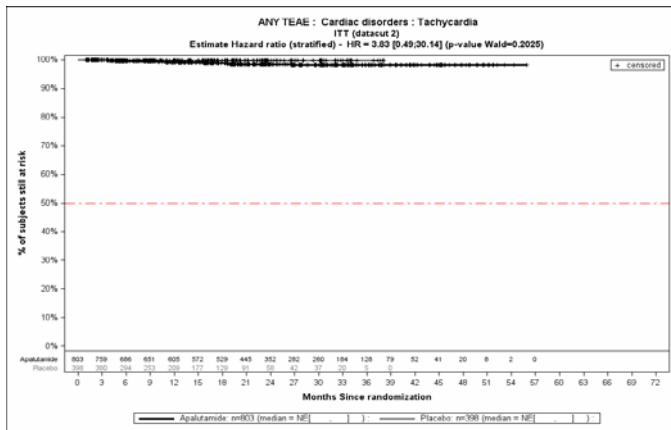


Abbildung (Anhang) 63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Tachykardie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

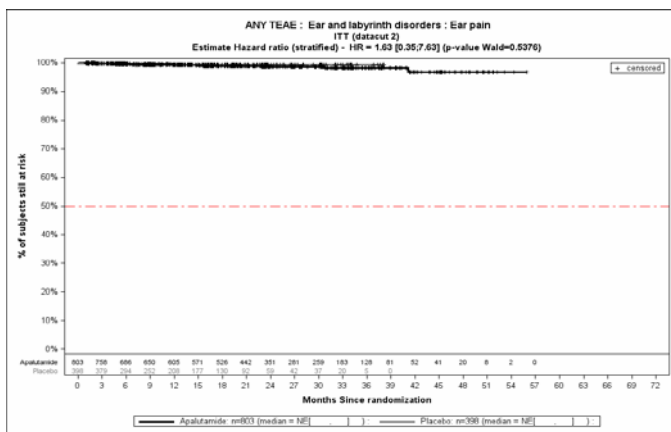


Abbildung (Anhang) 64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ohrschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

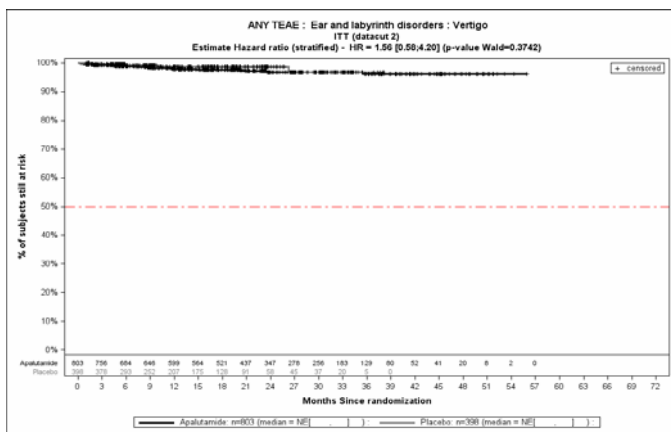


Abbildung (Anhang) 65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Vertigo, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

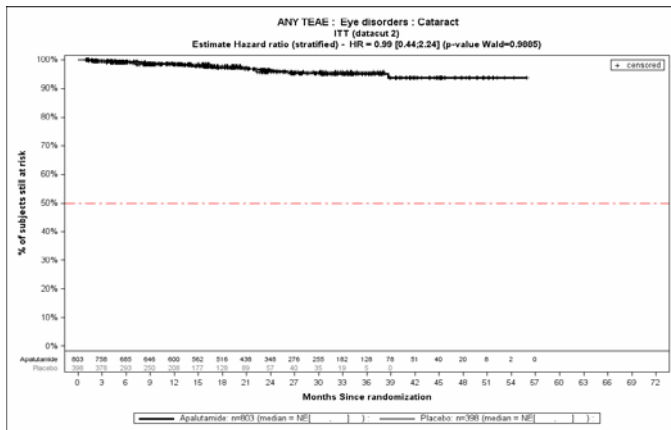


Abbildung (Anhang) 66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Katarakt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

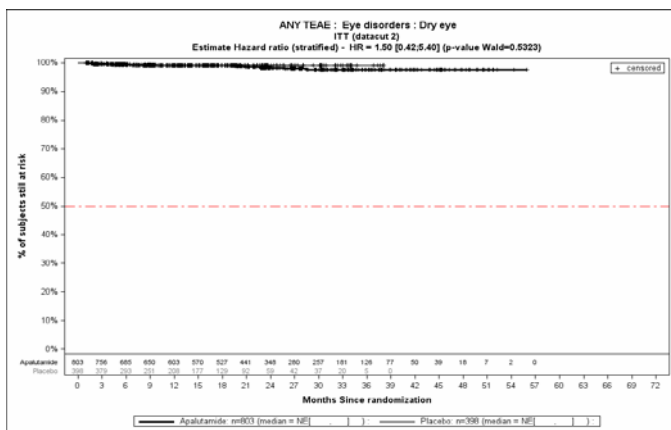


Abbildung (Anhang) 67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Trockenes Auge, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

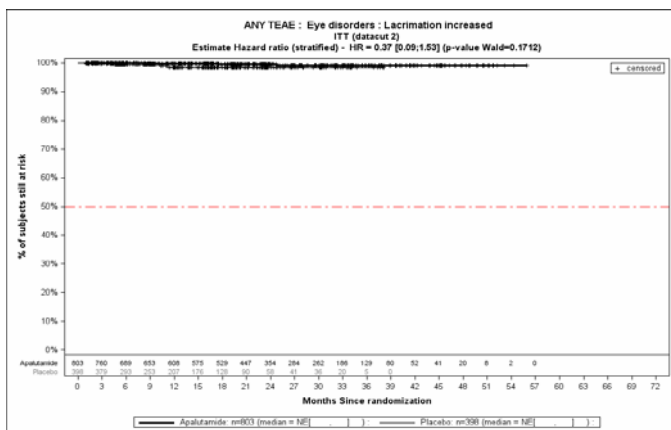


Abbildung (Anhang) 68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Tränensekretion verstärkt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

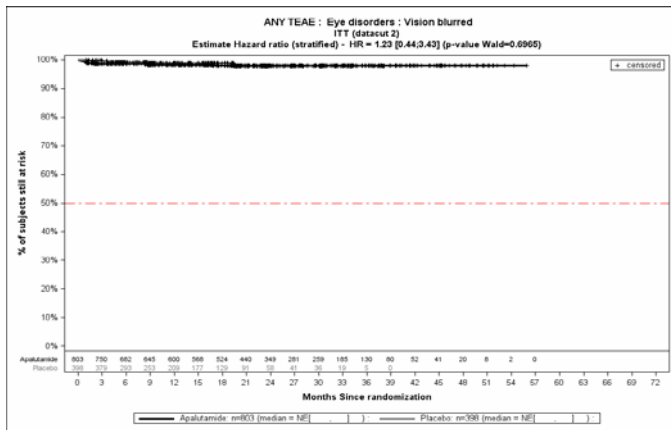


Abbildung (Anhang) 69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sehen verschwommen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

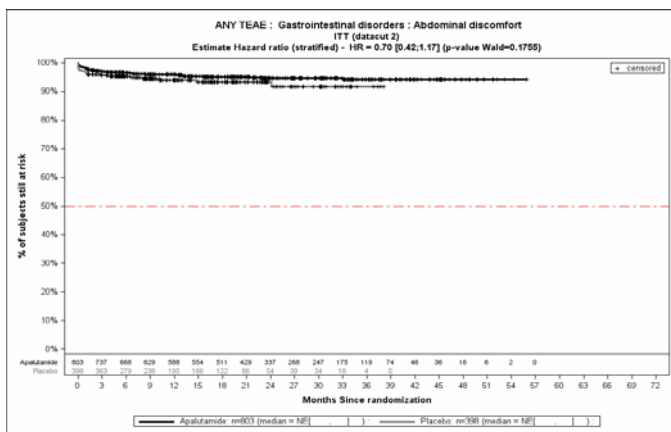


Abbildung (Anhang) 70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Abdominale Beschwerden, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

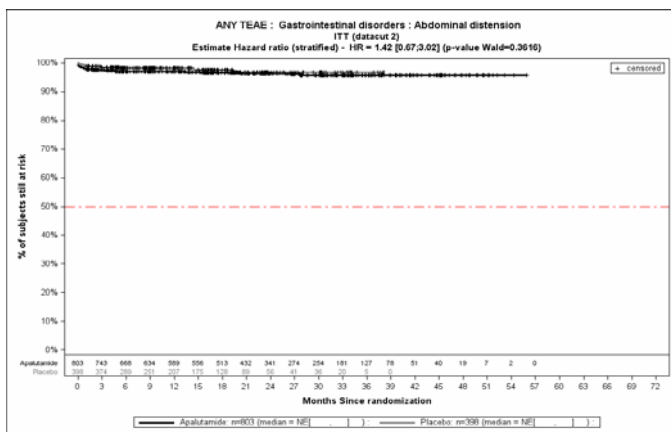


Abbildung (Anhang) 71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bauch aufgetrieben, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

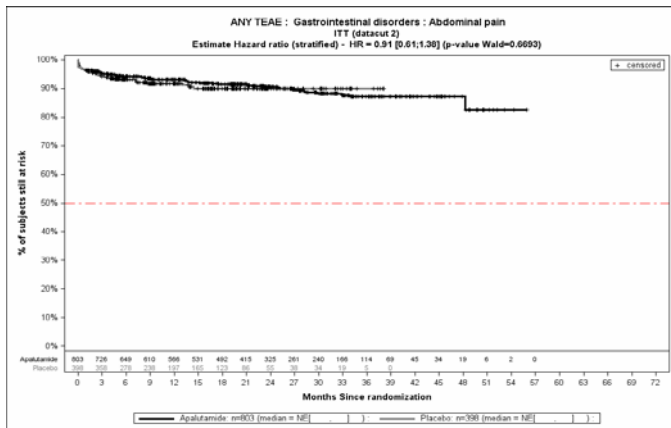


Abbildung (Anhang) 72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

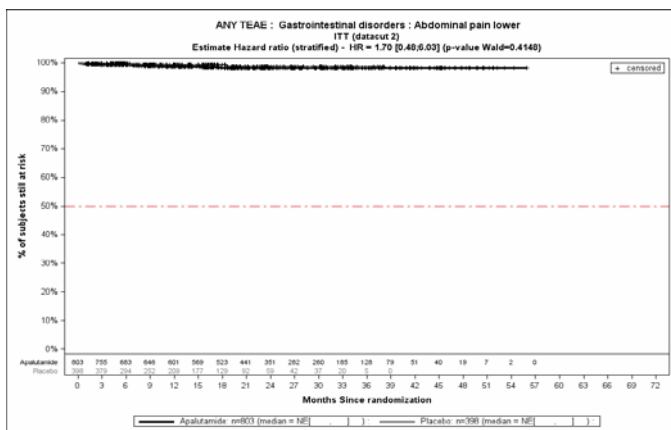


Abbildung (Anhang) 73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen Unterbauch, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

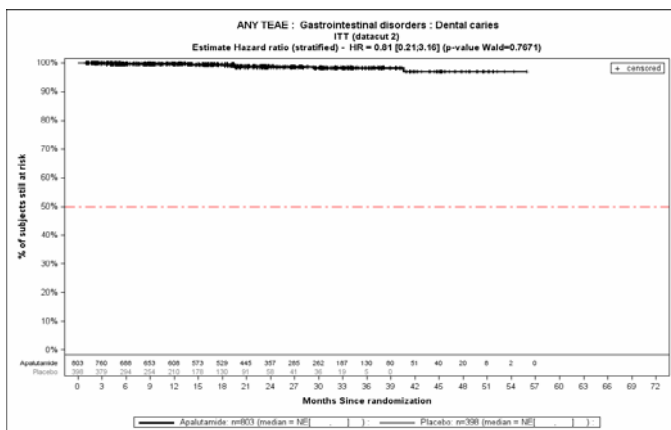


Abbildung (Anhang) 74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Karies, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

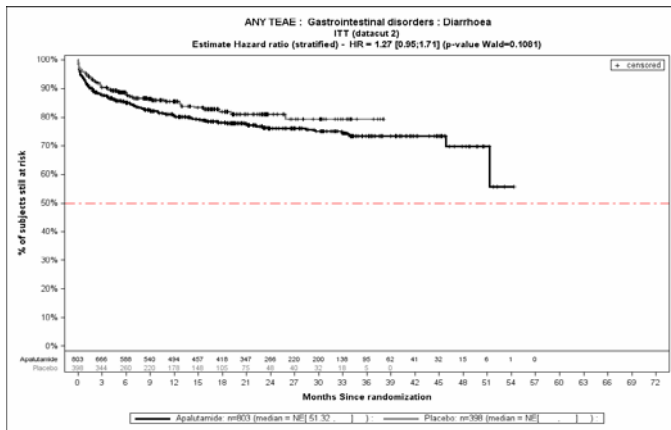


Abbildung (Anhang) 75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Diarrhö, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

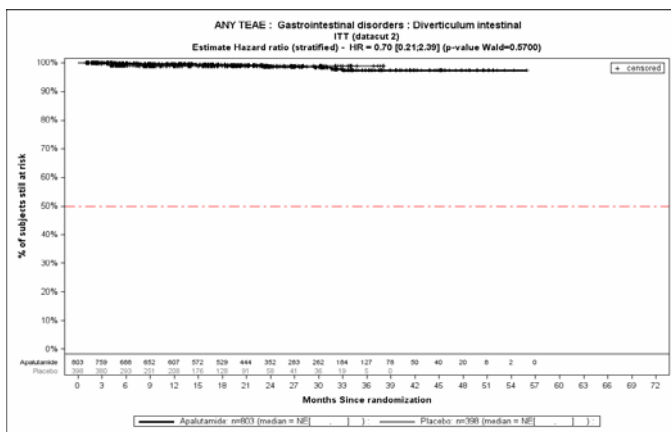


Abbildung (Anhang) 76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Darmdivertikel, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

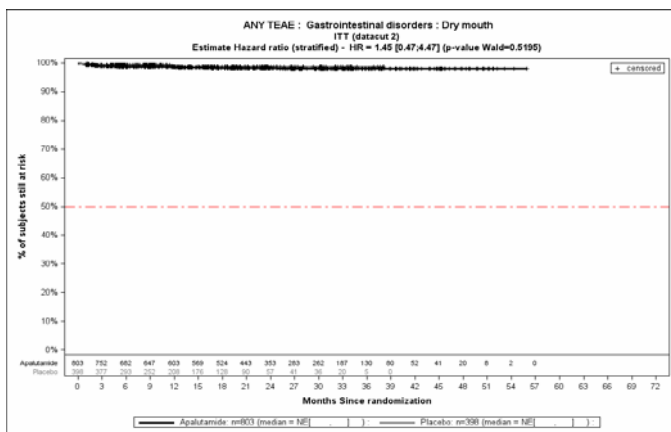


Abbildung (Anhang) 77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Mundtrockenheit, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

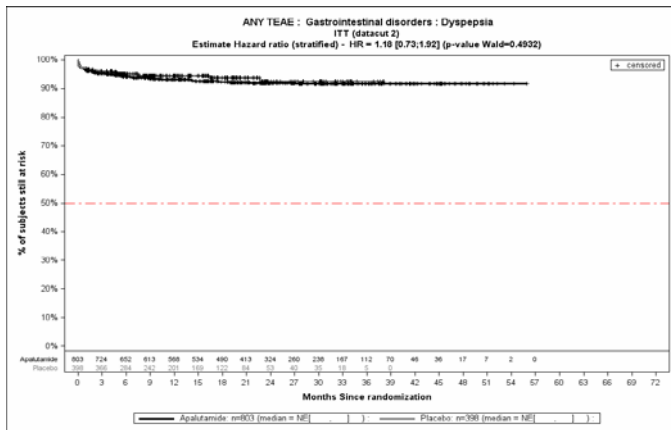


Abbildung (Anhang) 78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dyspepsie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

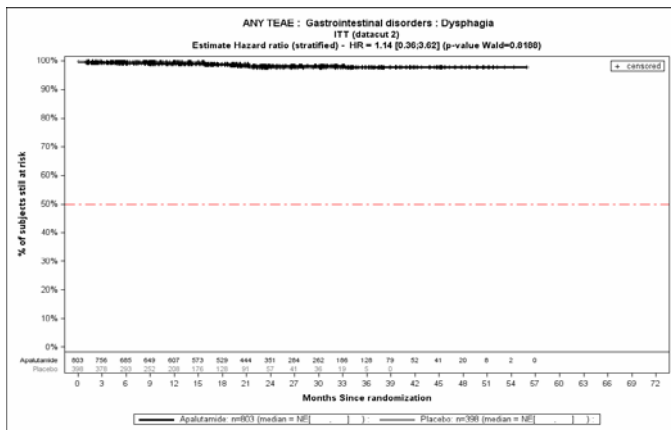


Abbildung (Anhang) 79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dysphagie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

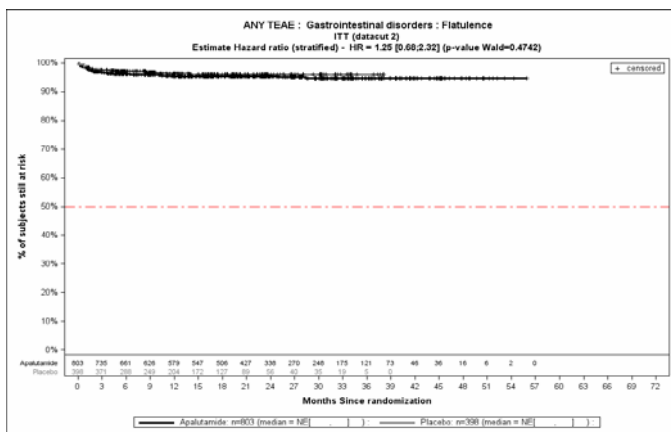


Abbildung (Anhang) 80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Flatulenz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

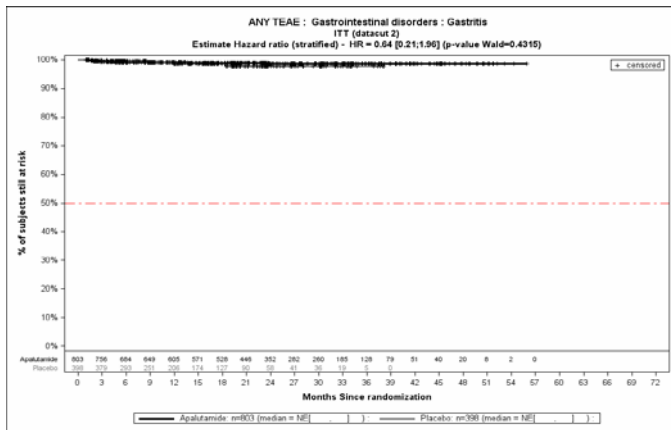


Abbildung (Anhang) 81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastritis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

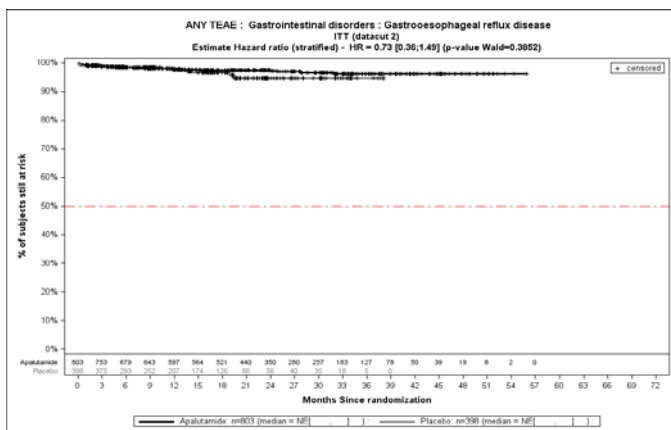


Abbildung (Anhang) 82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastroösophageale Refluxerkrankung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

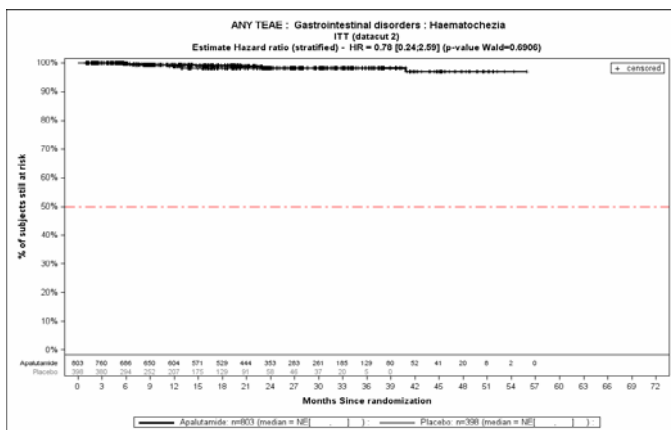


Abbildung (Anhang) 83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hämatochezie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

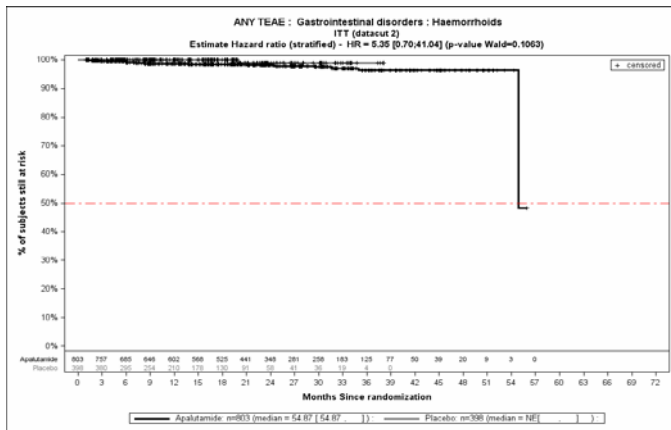


Abbildung (Anhang) 84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hämorrhoiden, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

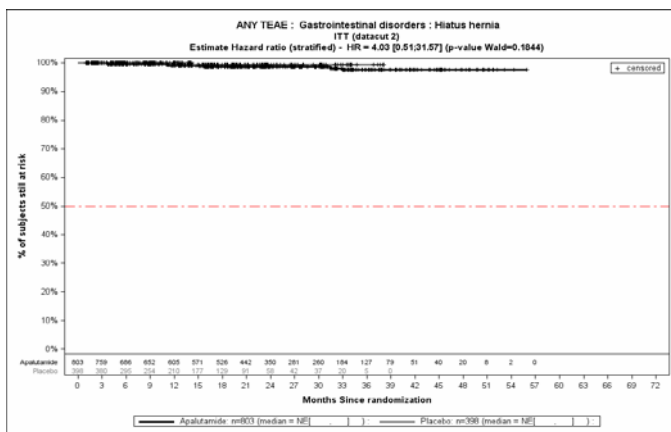


Abbildung (Anhang) 85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hiatushernie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

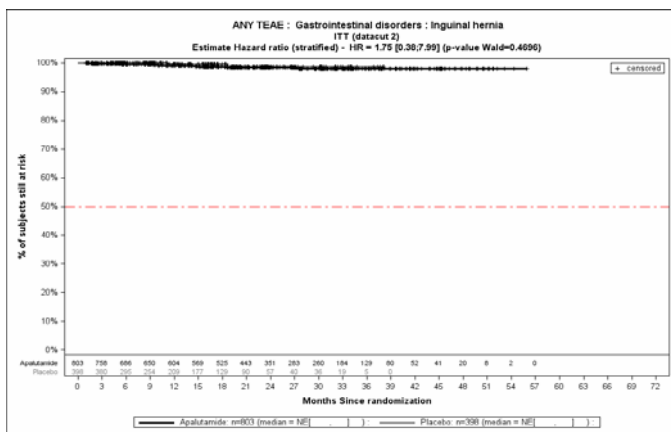


Abbildung (Anhang) 86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Leistenbruch, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

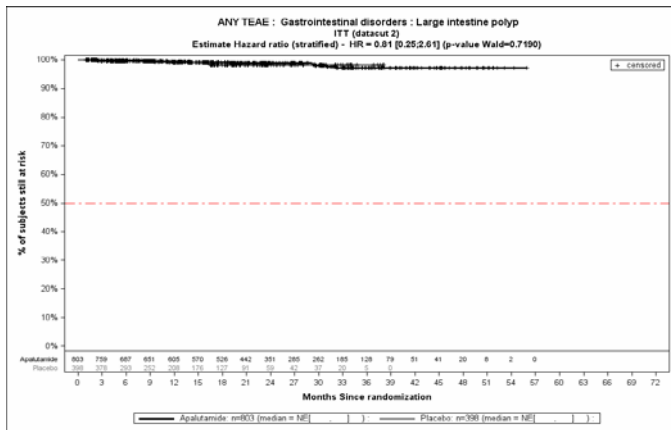


Abbildung (Anhang) 87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dickdarmpolyp, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

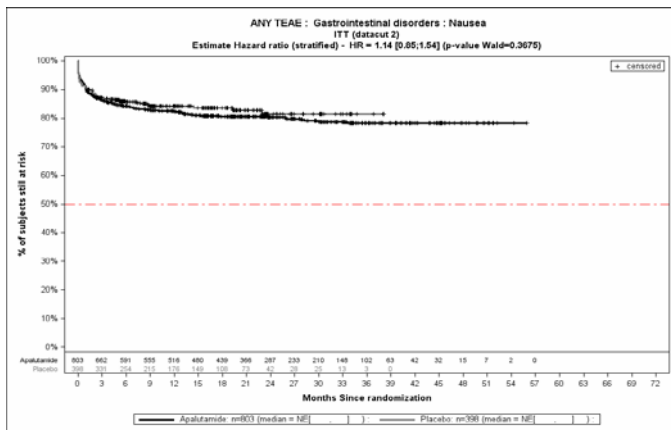


Abbildung (Anhang) 88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Übelkeit, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

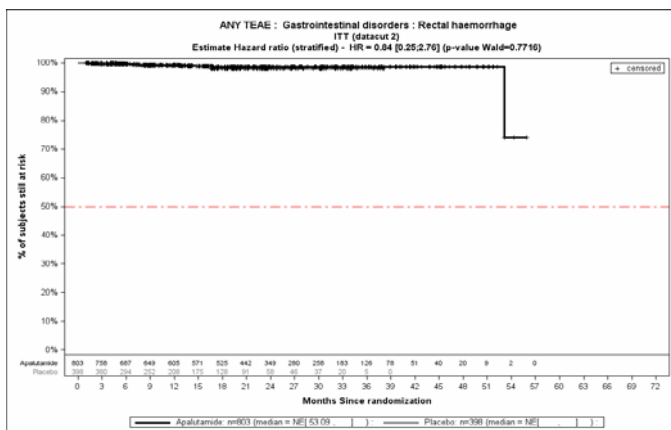


Abbildung (Anhang) 89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rektalblutung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

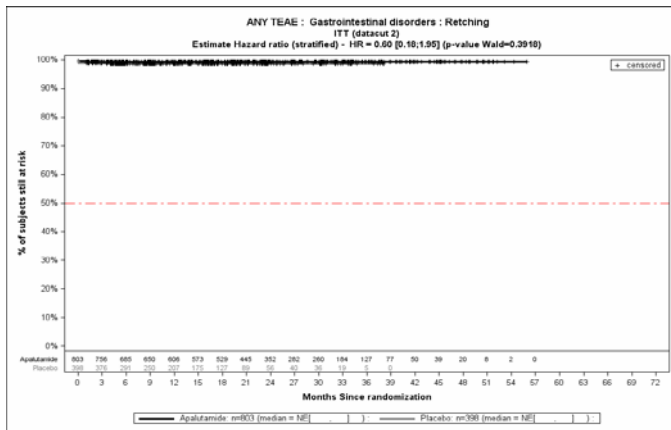


Abbildung (Anhang) 90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Brechreiz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

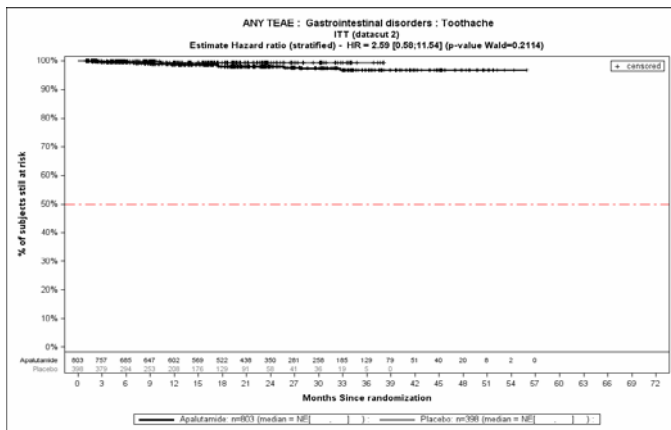


Abbildung (Anhang) 91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zahnschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

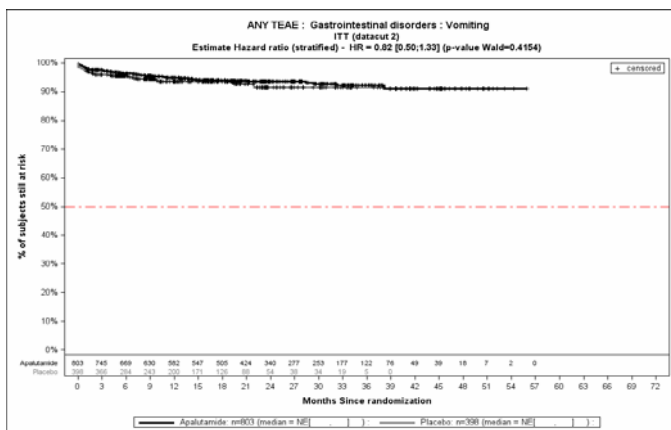


Abbildung (Anhang) 92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erbrechen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

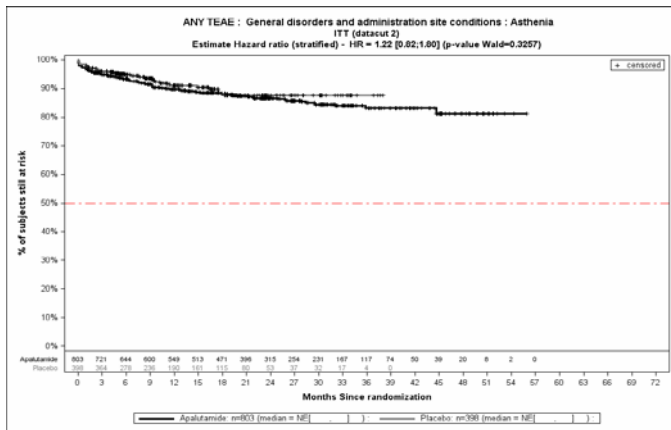


Abbildung (Anhang) 93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Asthenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

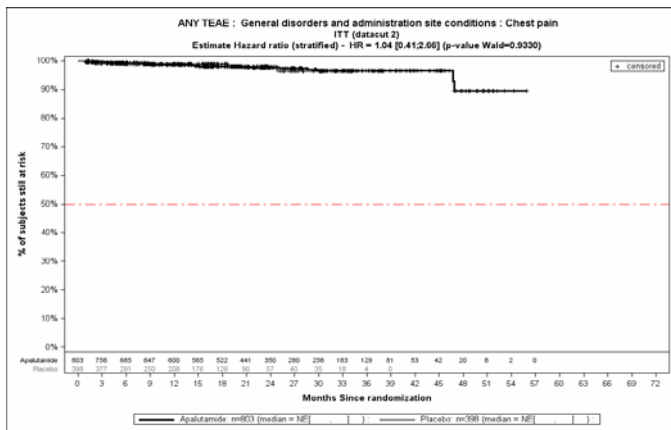


Abbildung (Anhang) 94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Brustkorbschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

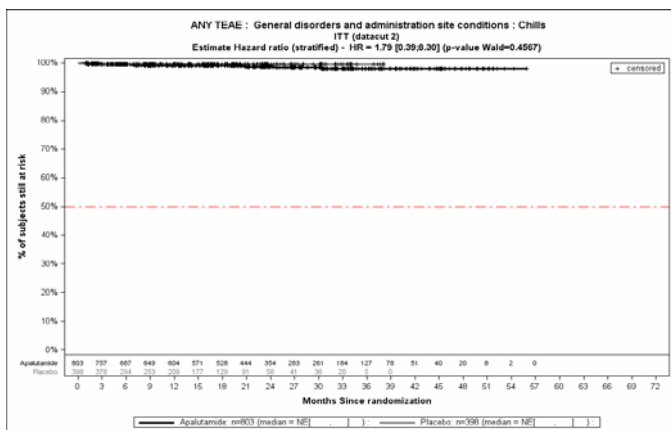


Abbildung (Anhang) 95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schüttelfrost, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

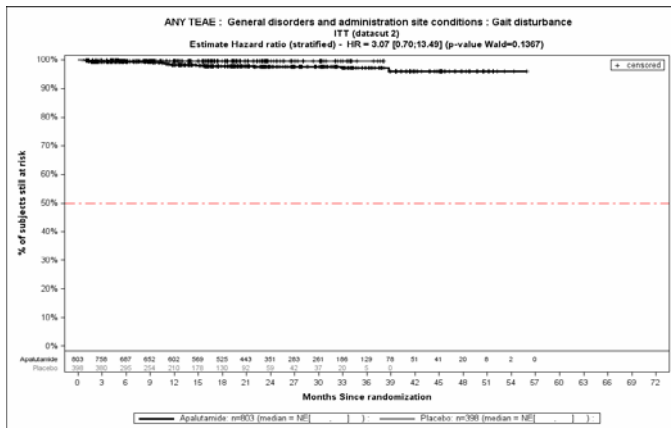


Abbildung (Anhang) 96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gangstörung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

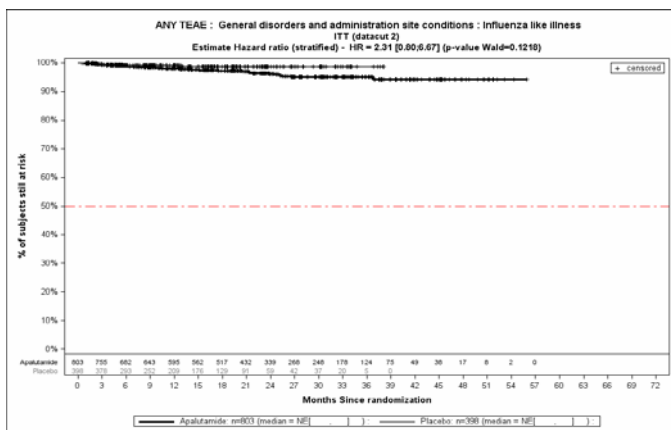


Abbildung (Anhang) 97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Grippeähnliche Erkrankung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

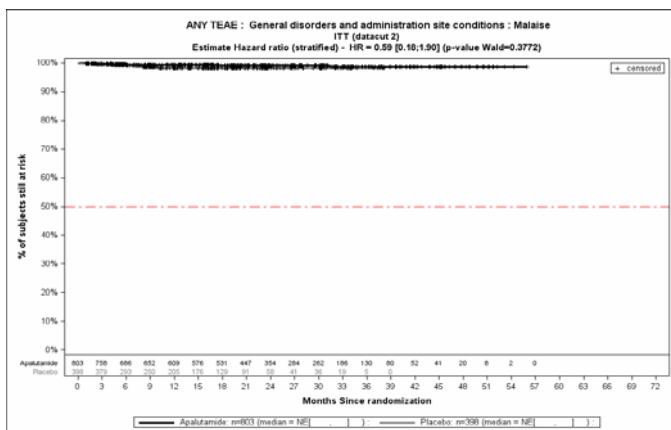


Abbildung (Anhang) 98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Unwohlsein, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

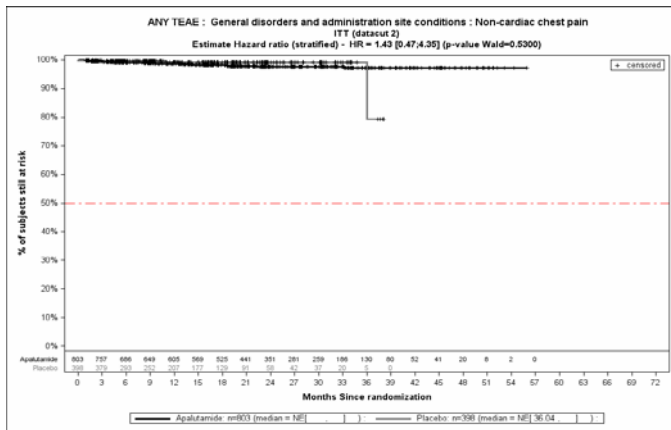


Abbildung (Anhang) 99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.



Abbildung (Anhang) 100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ödem peripher, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

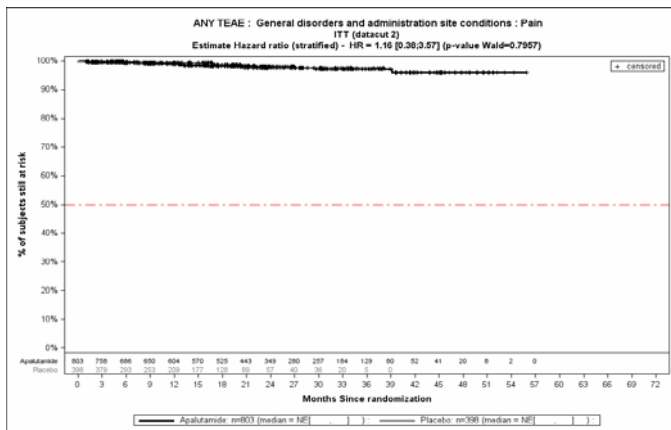


Abbildung (Anhang) 101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

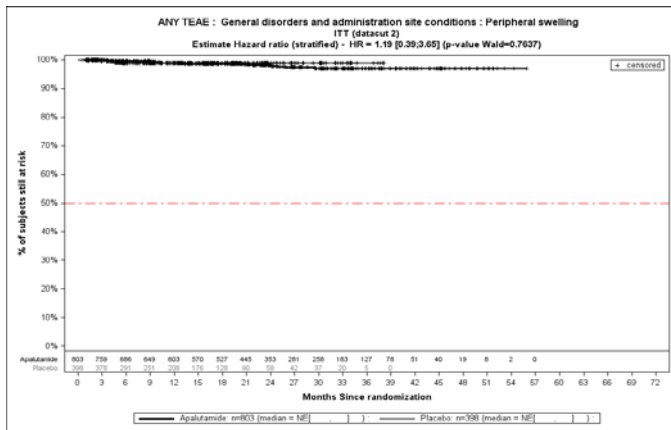


Abbildung (Anhang) 102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Periphere Schwellung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

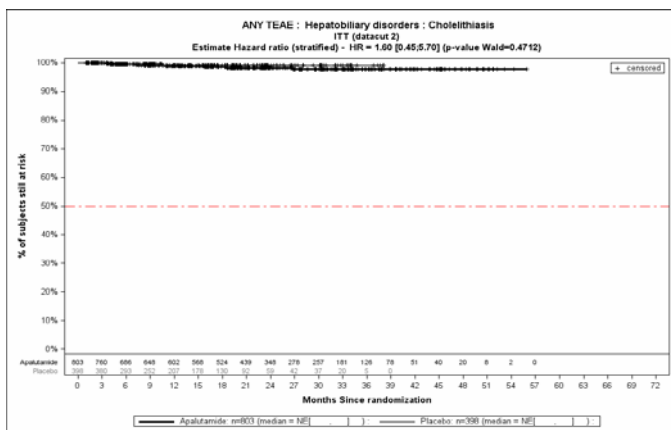


Abbildung (Anhang) 103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Cholelithiasis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

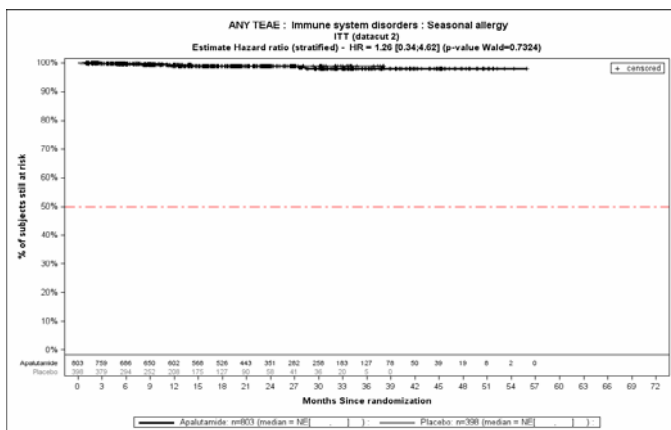


Abbildung (Anhang) 104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Jahreszeitbedingte Allergie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

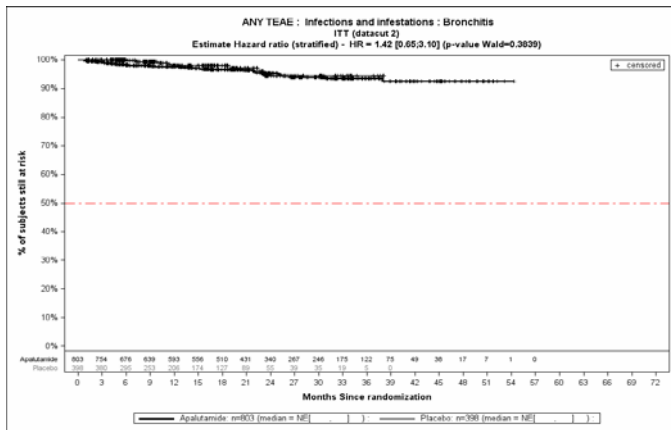


Abbildung (Anhang) 105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bronchitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

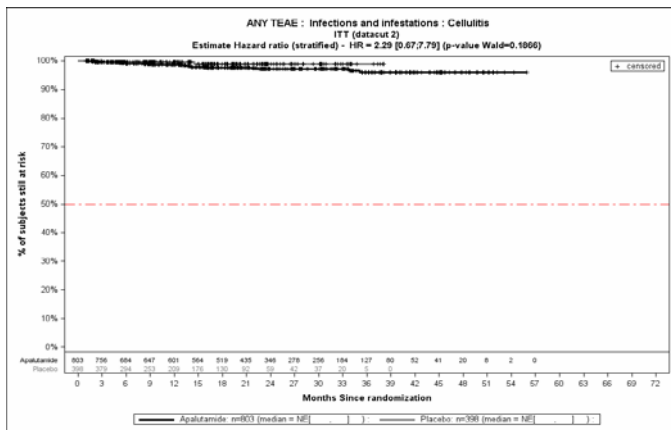


Abbildung (Anhang) 106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zellulitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

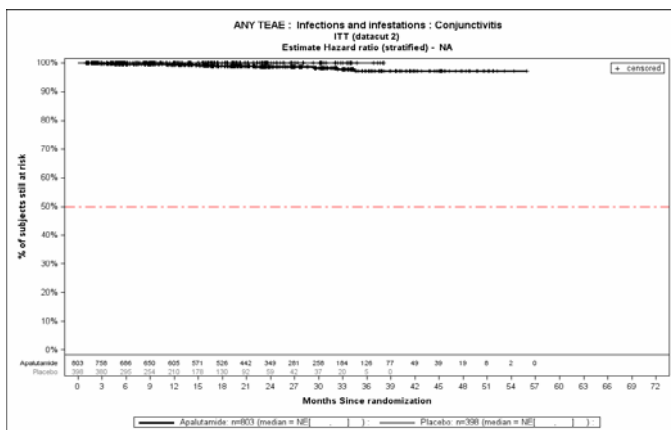


Abbildung (Anhang) 107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Konjunktivitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

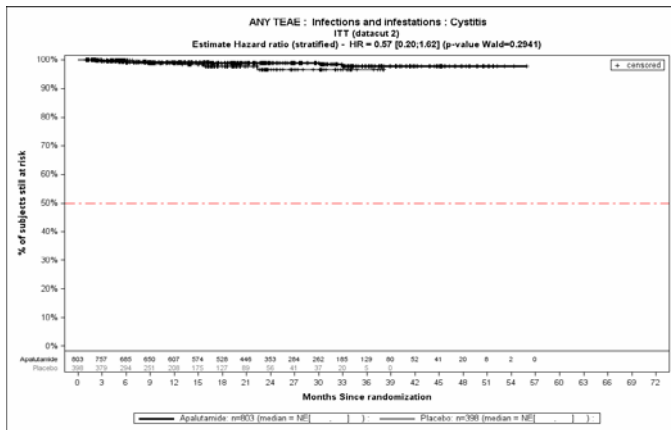


Abbildung (Anhang) 108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zystitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

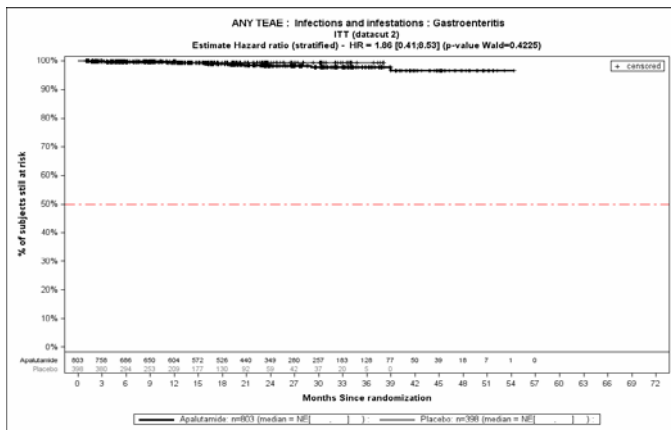


Abbildung (Anhang) 109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastroenteritis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

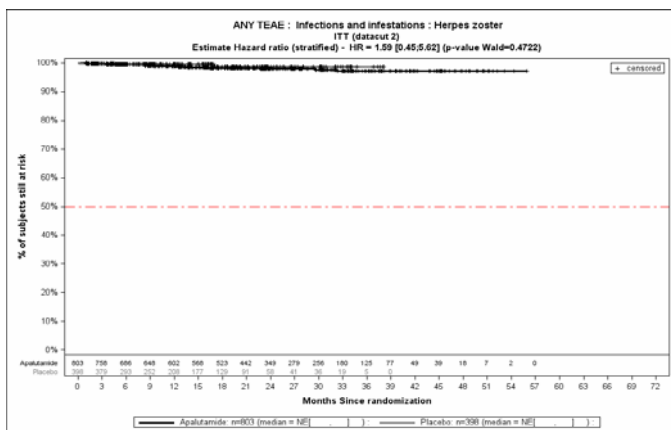


Abbildung (Anhang) 110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Herpes zoster, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

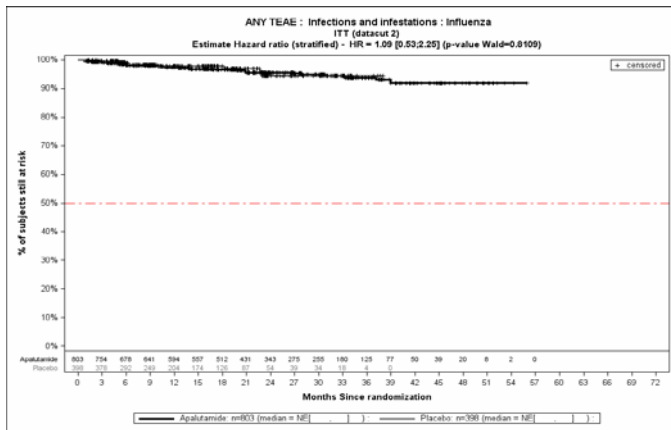


Abbildung (Anhang) 111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Grippe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

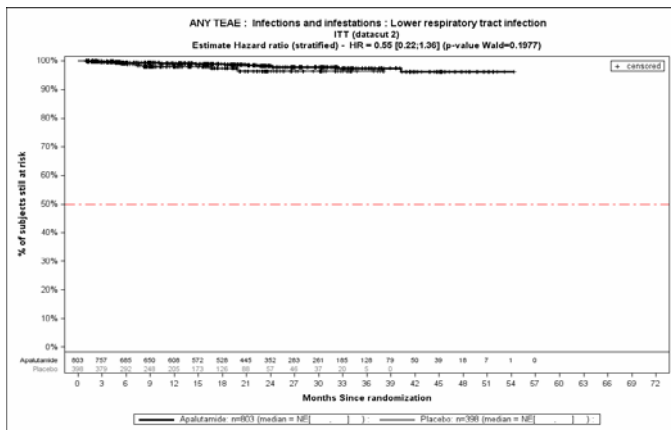


Abbildung (Anhang) 112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Infektion der unteren Atemwege, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

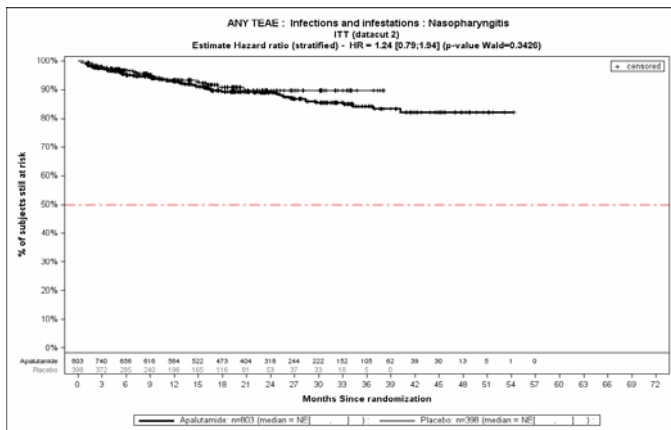


Abbildung (Anhang) 113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nasopharyngitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

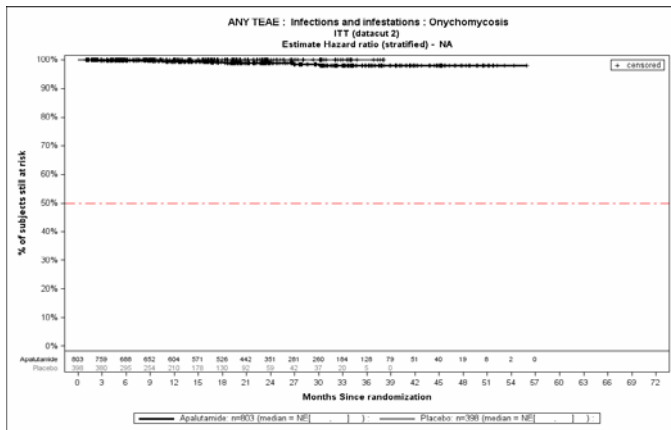


Abbildung (Anhang) 114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Onychomykose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

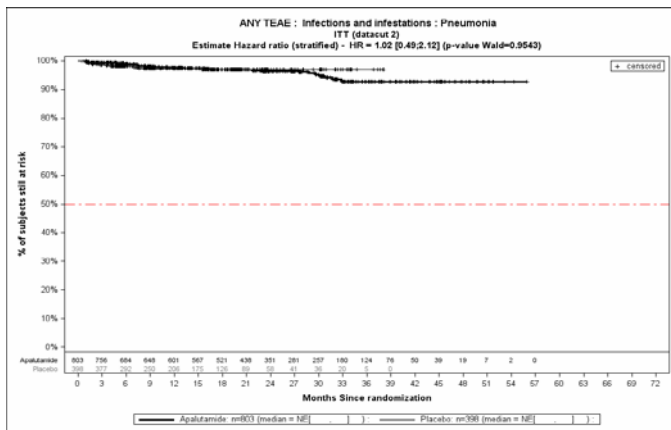


Abbildung (Anhang) 115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Pneumonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

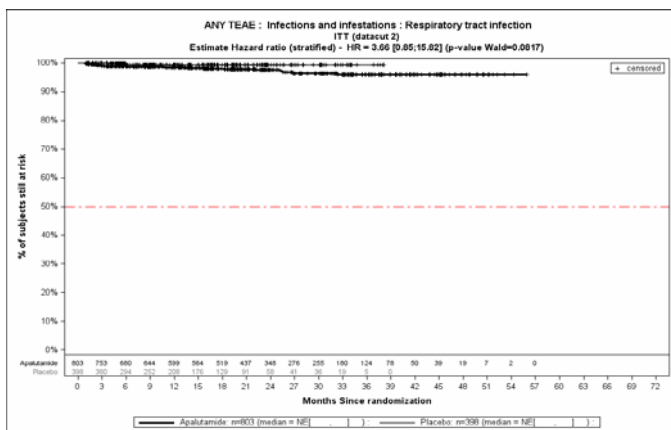


Abbildung (Anhang) 116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Atemwegsinfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

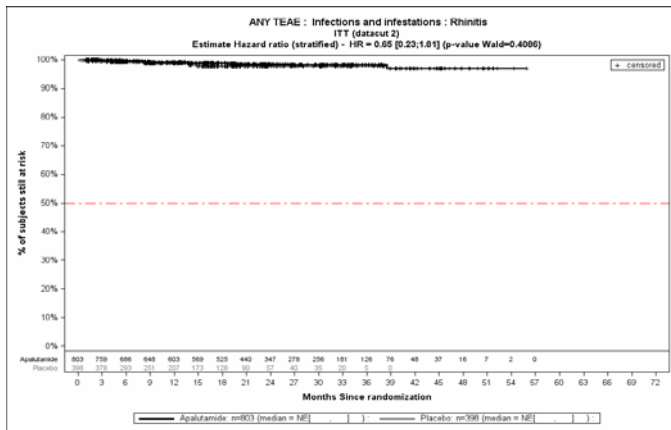


Abbildung (Anhang) 117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rhinitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

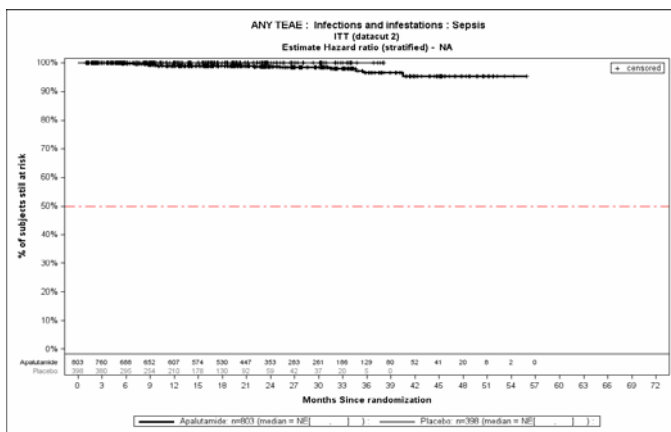


Abbildung (Anhang) 118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sepsis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

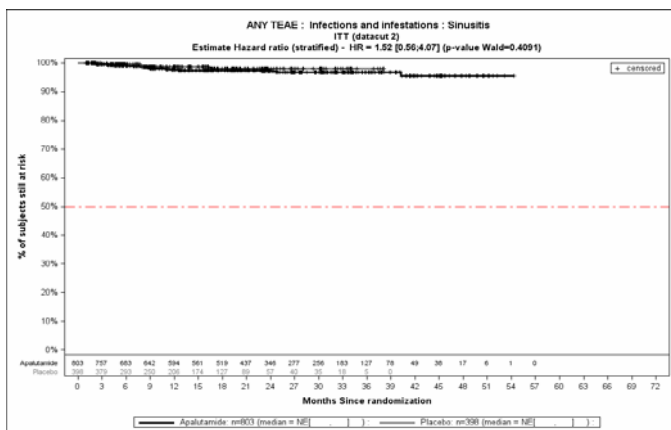


Abbildung (Anhang) 119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sinusitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

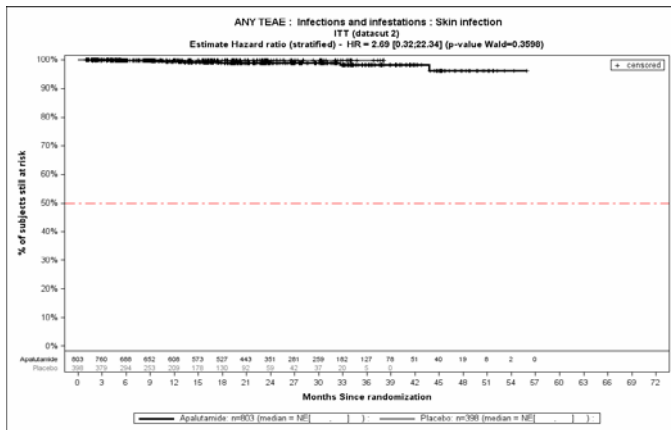


Abbildung (Anhang) 120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hautinfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

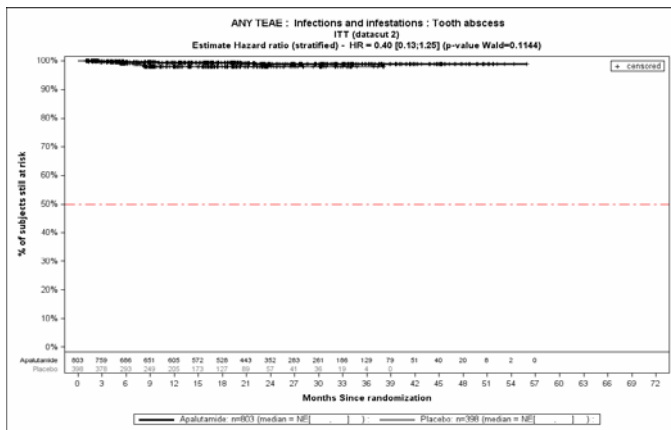


Abbildung (Anhang) 121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zahnabszess, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

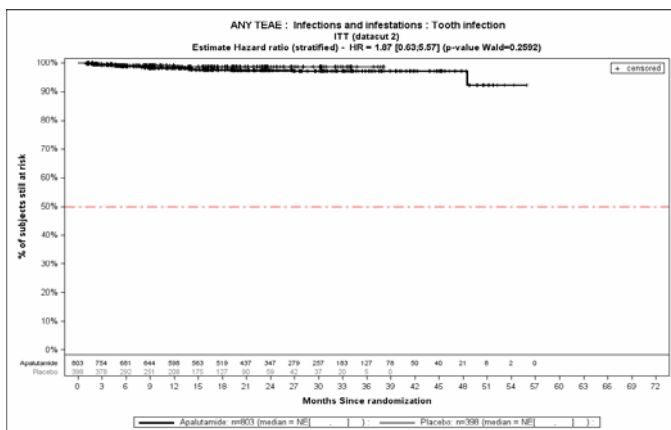


Abbildung (Anhang) 122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zahninfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

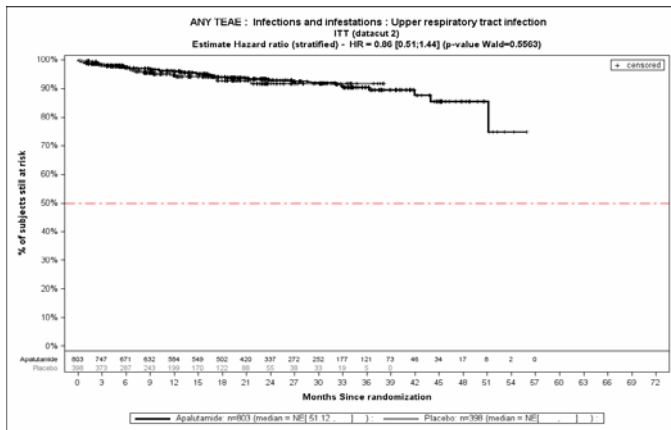


Abbildung (Anhang) 123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Infektion der oberen Atemwege, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

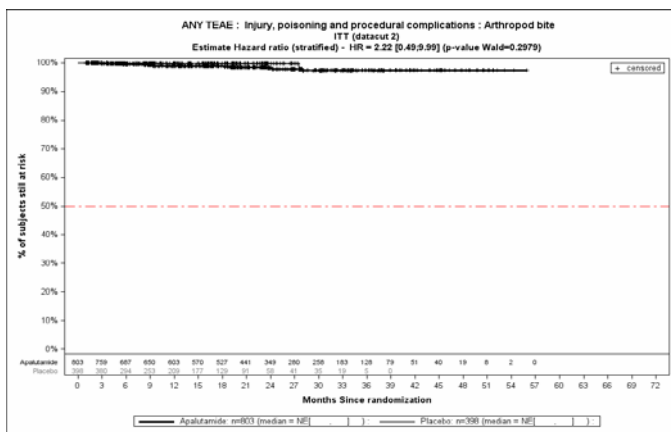


Abbildung (Anhang) 124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Arthropodenbiss, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

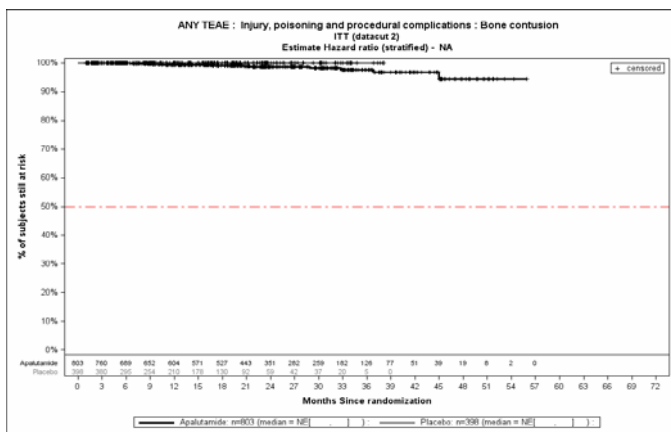


Abbildung (Anhang) 125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Knochenkontusion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

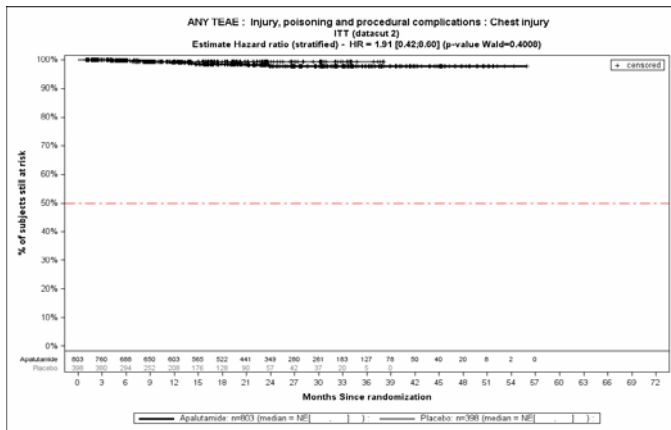


Abbildung (Anhang) 126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Thoraxverletzung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

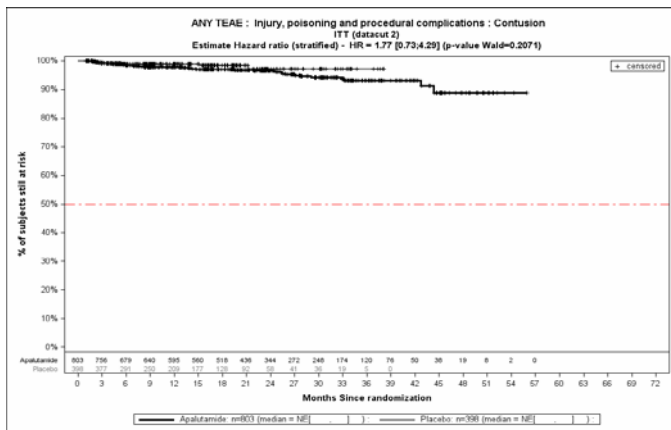


Abbildung (Anhang) 127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kontusion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

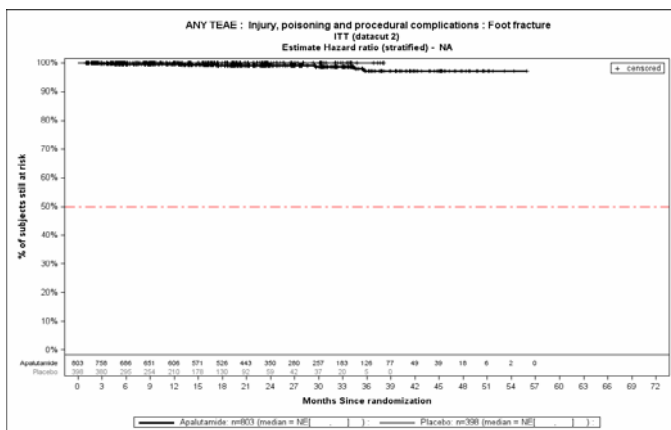


Abbildung (Anhang) 128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Fraktur des Fußes, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

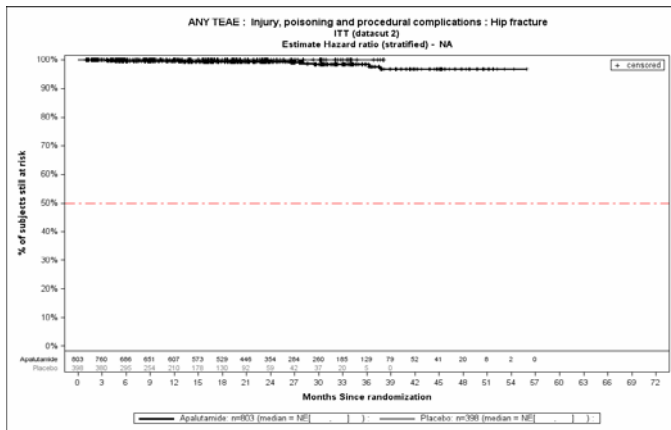


Abbildung (Anhang) 129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Fraktur der Hüfte, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

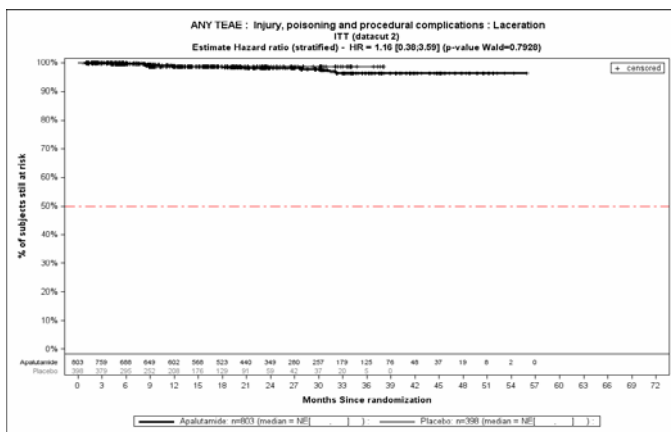


Abbildung (Anhang) 130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Risswunde, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

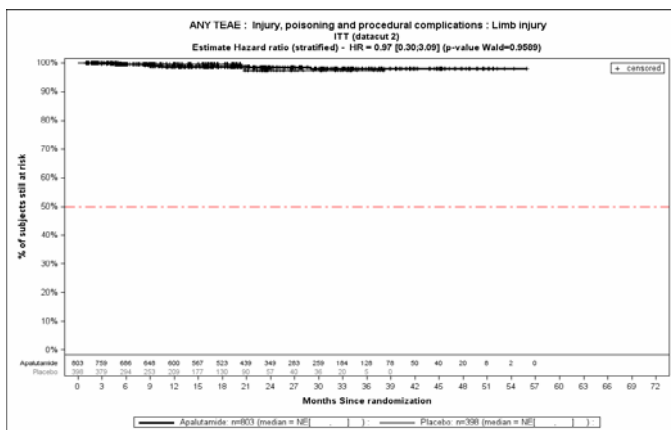


Abbildung (Anhang) 131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Verletzung der Gliedmaßen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

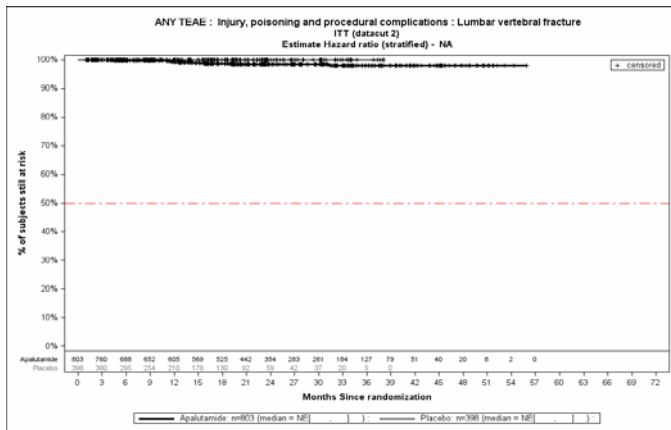


Abbildung (Anhang) 132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Fraktur eines Lendenwirbels, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

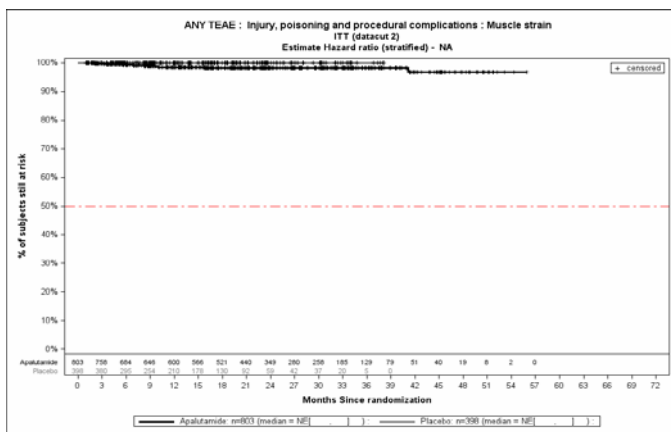


Abbildung (Anhang) 133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskelzerrung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

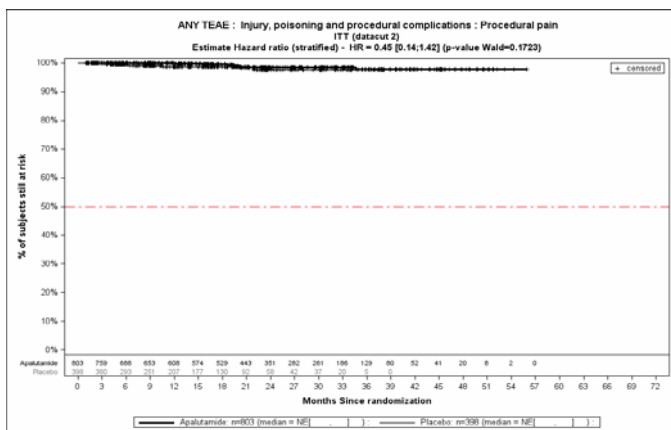


Abbildung (Anhang) 134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen während eines Eingriffes, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

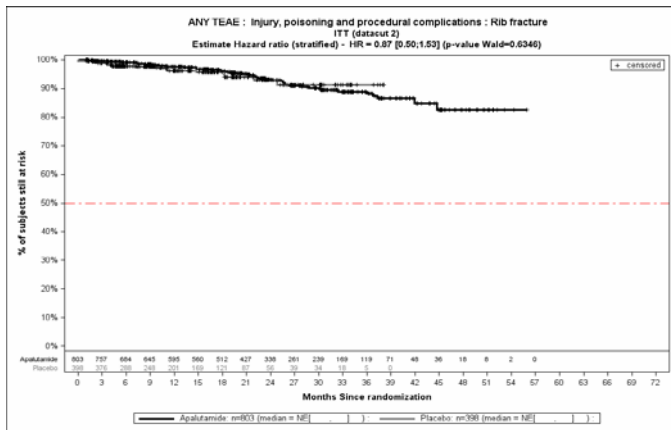


Abbildung (Anhang) 135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rippenfraktur, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

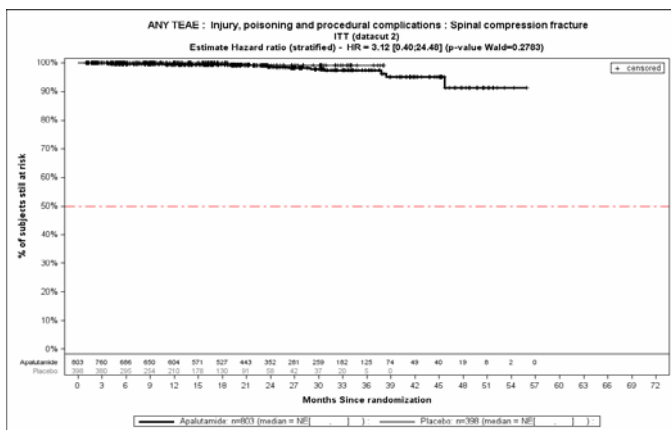


Abbildung (Anhang) 136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Wirbelsäulenkompressionsfraktur, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

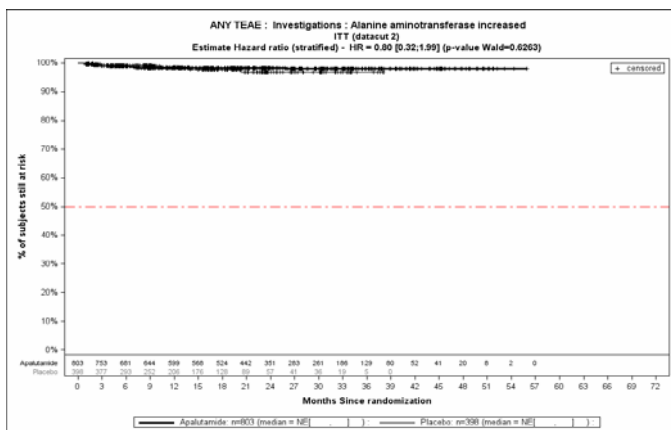


Abbildung (Anhang) 137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Alaninaminotransferase erhöht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

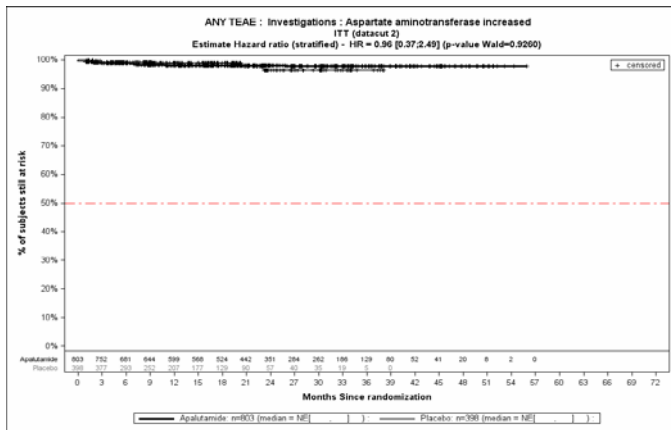


Abbildung (Anhang) 138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Aspartataminotransferase erhöht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

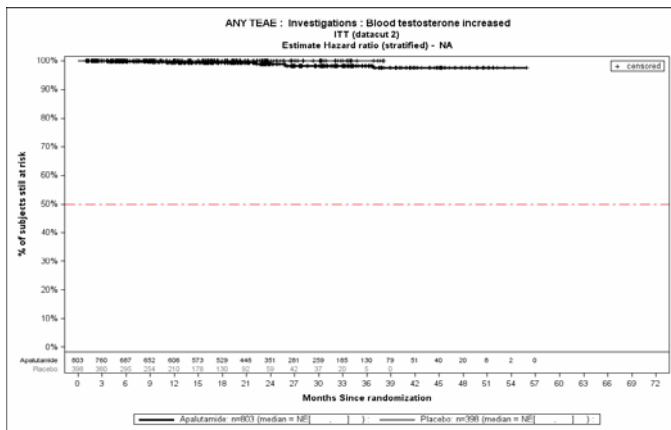


Abbildung (Anhang) 139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Testosteron im Blut erhöht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

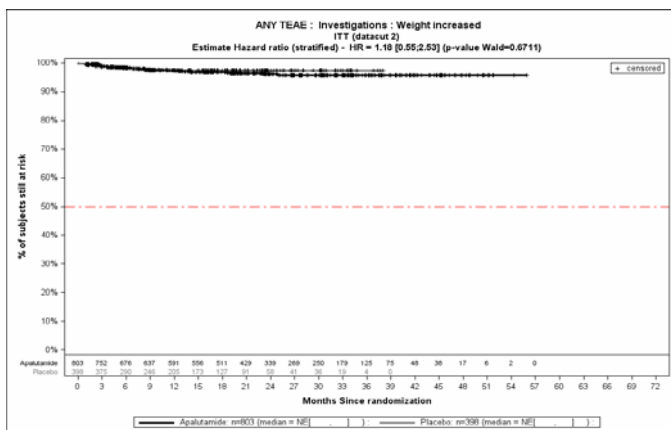


Abbildung (Anhang) 140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gewicht erhöht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

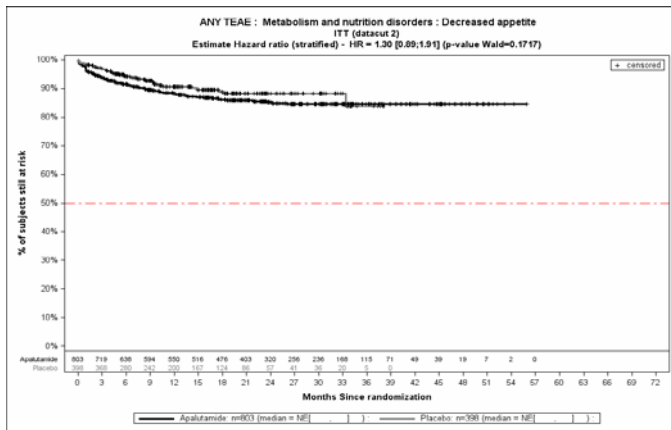


Abbildung (Anhang) 141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Appetit vermindert, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

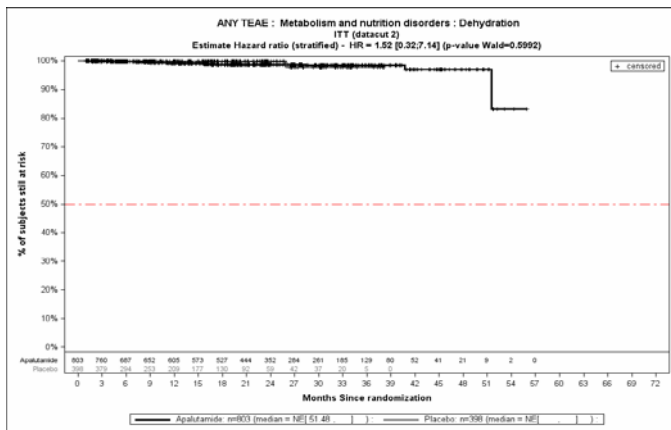


Abbildung (Anhang) 142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dehydration, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

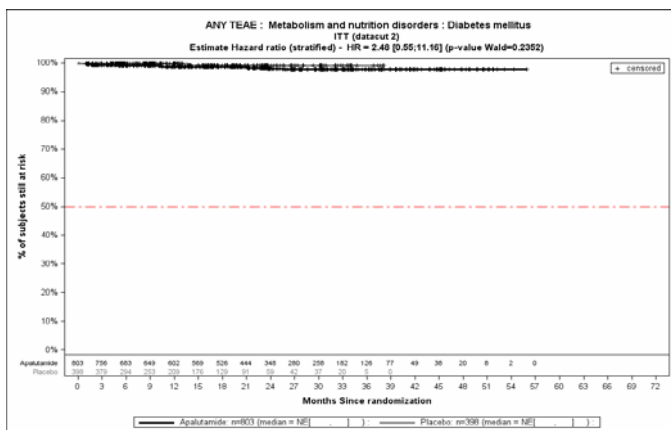


Abbildung (Anhang) 143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Diabetes mellitus, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

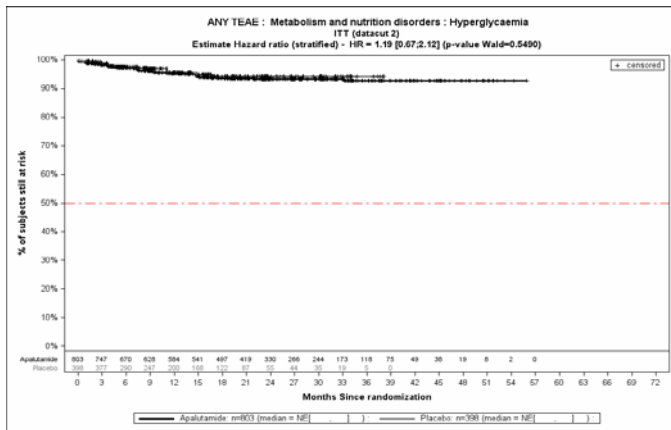


Abbildung (Anhang) 144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperglykämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

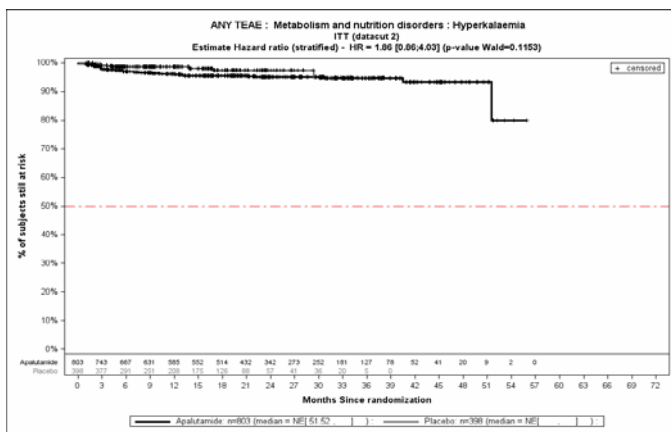


Abbildung (Anhang) 145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperkaliämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

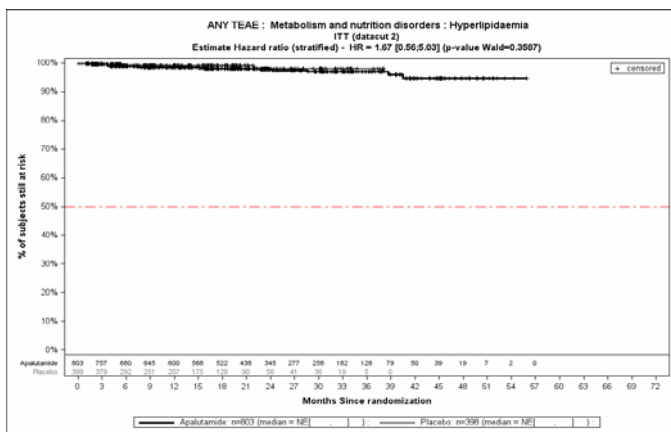


Abbildung (Anhang) 146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperlipidämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

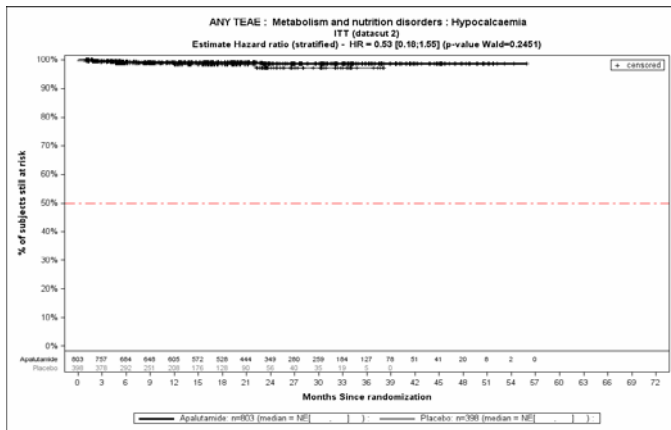


Abbildung (Anhang) 147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypokalzämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

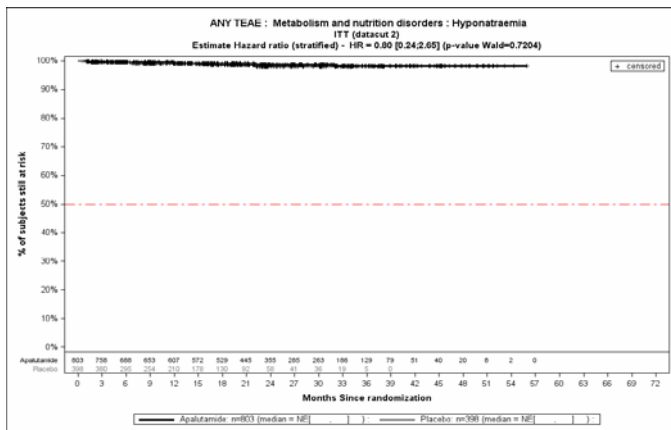


Abbildung (Anhang) 148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyponatriämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

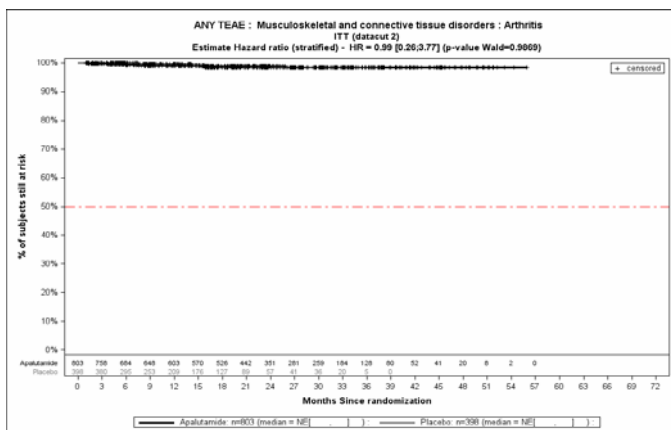


Abbildung (Anhang) 149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Arthritis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

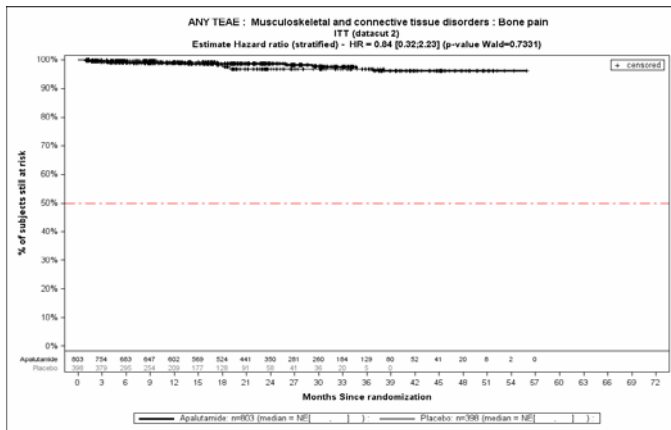


Abbildung (Anhang) 150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Knochenschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

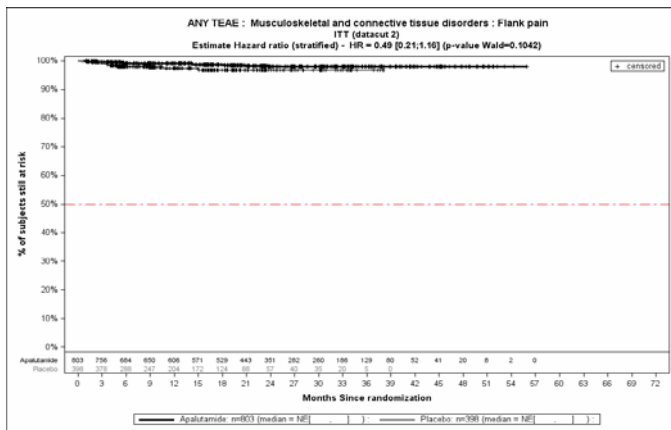


Abbildung (Anhang) 151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Flankenschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

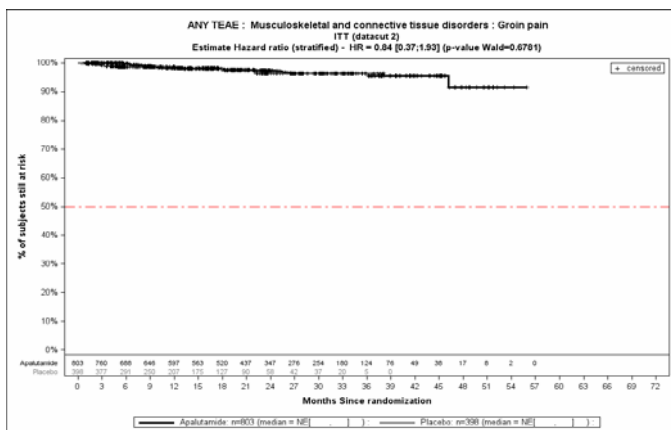


Abbildung (Anhang) 152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Leistenschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

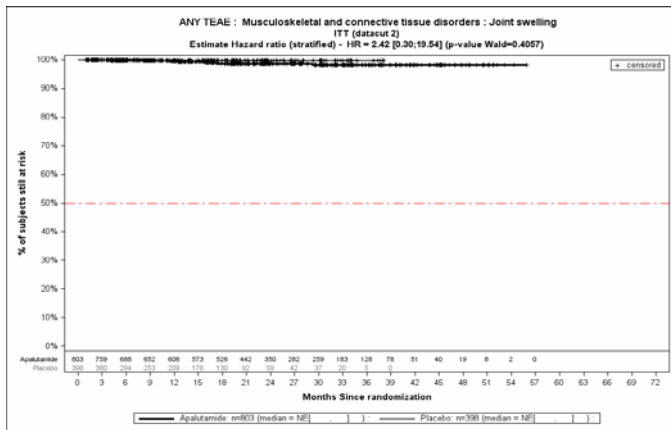


Abbildung (Anhang) 153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gelenkschwellung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

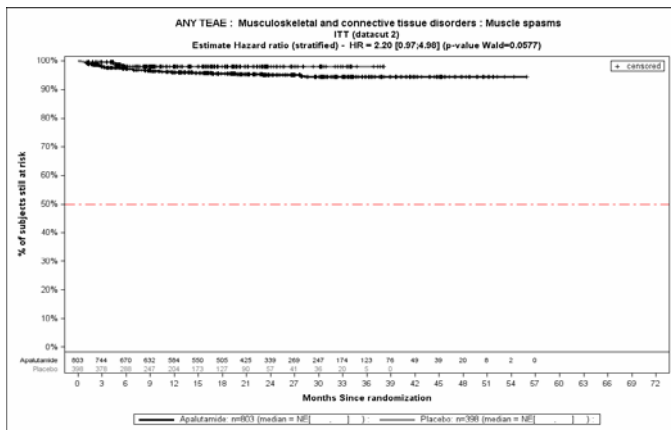


Abbildung (Anhang) 154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskelkrämpfe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

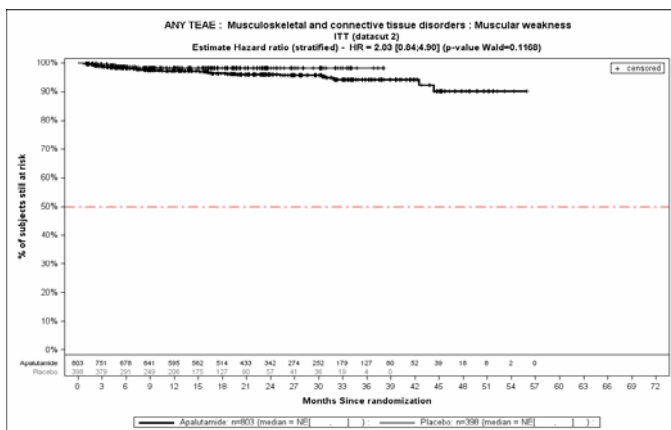


Abbildung (Anhang) 155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskuläre Schwäche, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

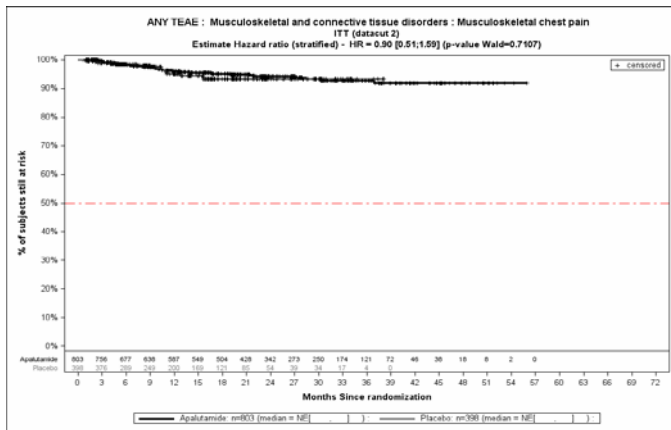


Abbildung (Anhang) 156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

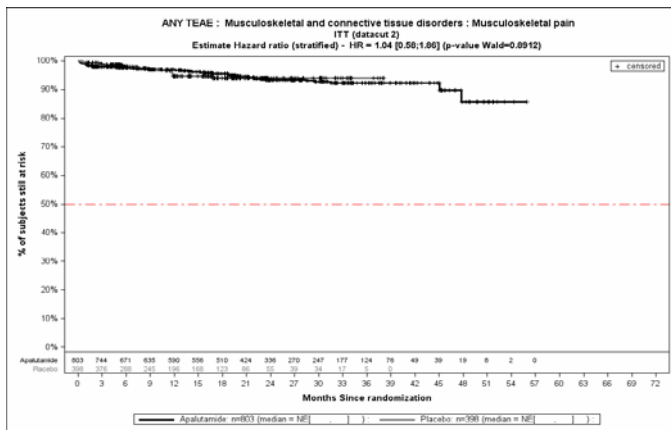


Abbildung (Anhang) 157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

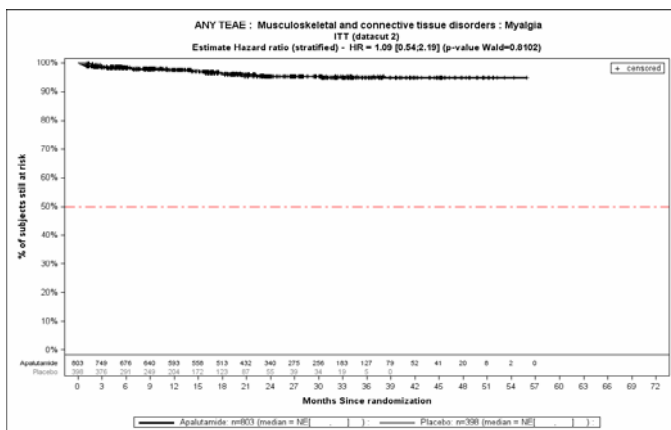


Abbildung (Anhang) 158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Myalgie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

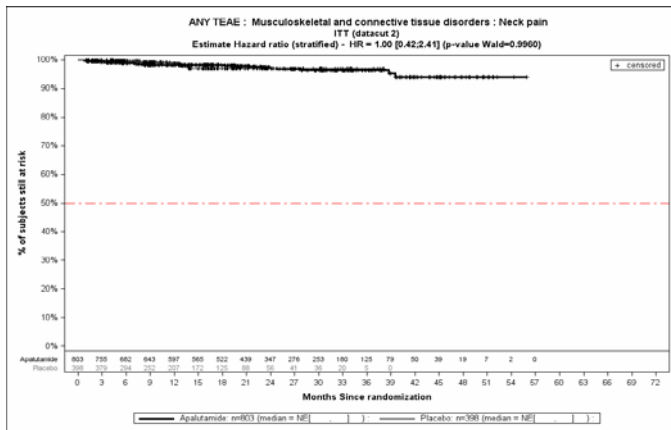


Abbildung (Anhang) 159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nackenschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

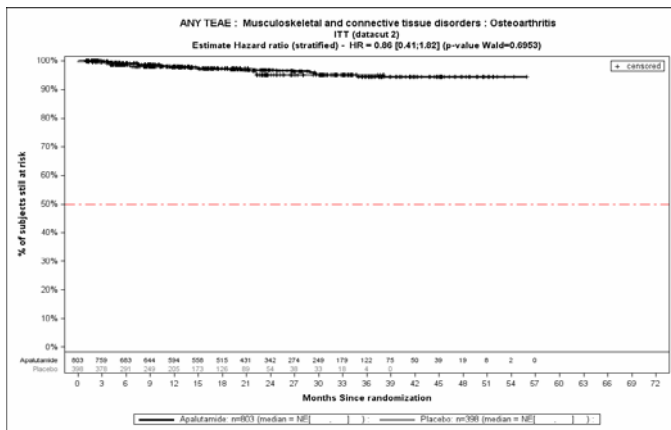


Abbildung (Anhang) 160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Osteoarthritis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

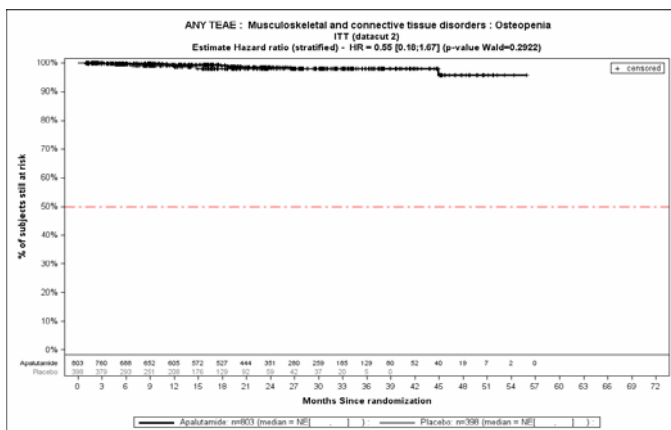


Abbildung (Anhang) 161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Osteopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

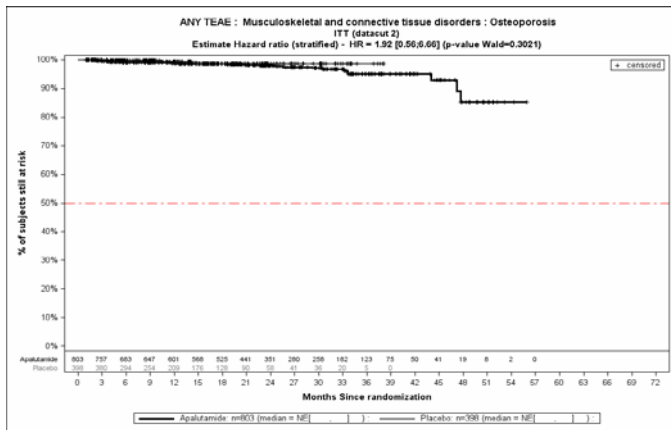


Abbildung (Anhang) 162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Osteoporose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

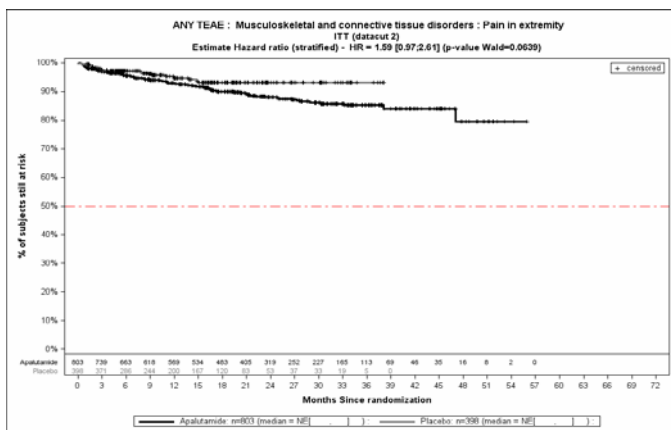


Abbildung (Anhang) 163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerz in einer Extremität, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

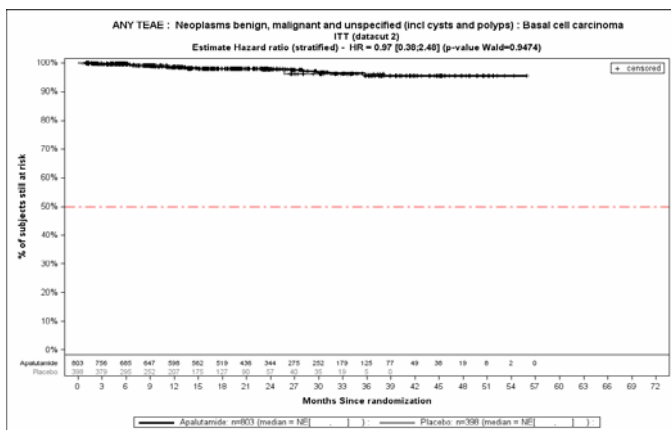


Abbildung (Anhang) 164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Basalzellkarzinom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

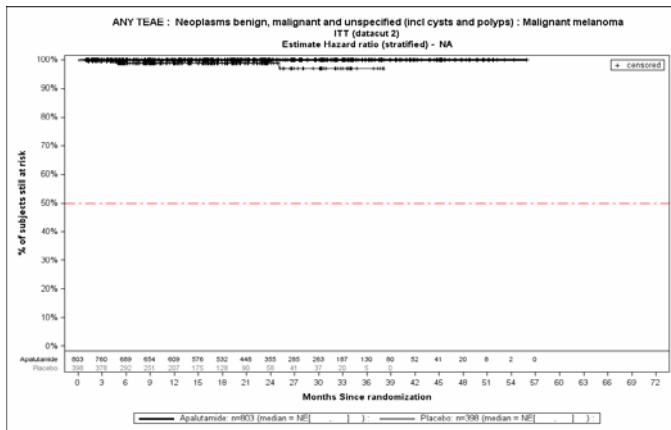


Abbildung (Anhang) 165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bösartiges Melanom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

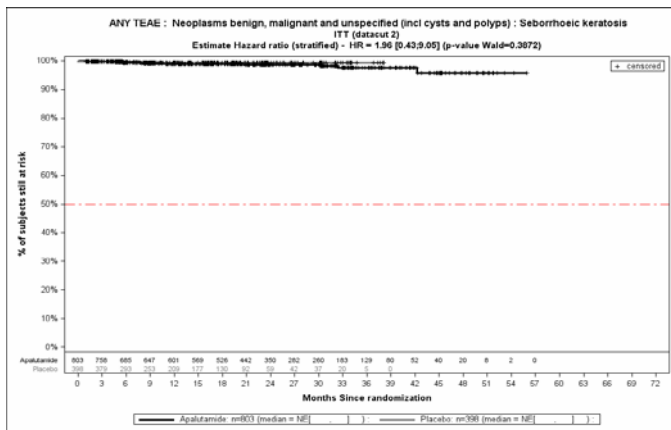


Abbildung (Anhang) 166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Seborrhoische Keratose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

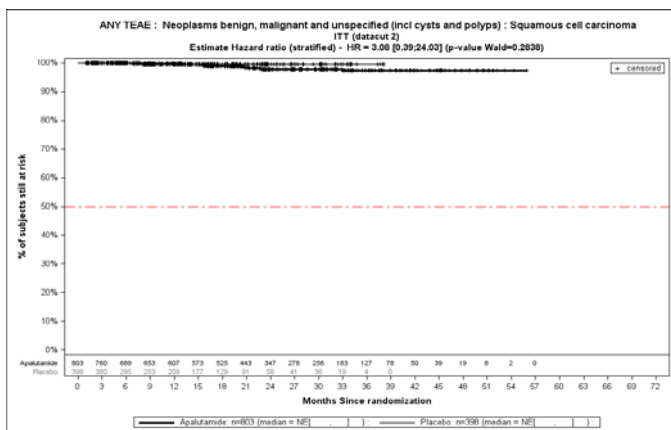


Abbildung (Anhang) 167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Plattenepithelkarzinom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

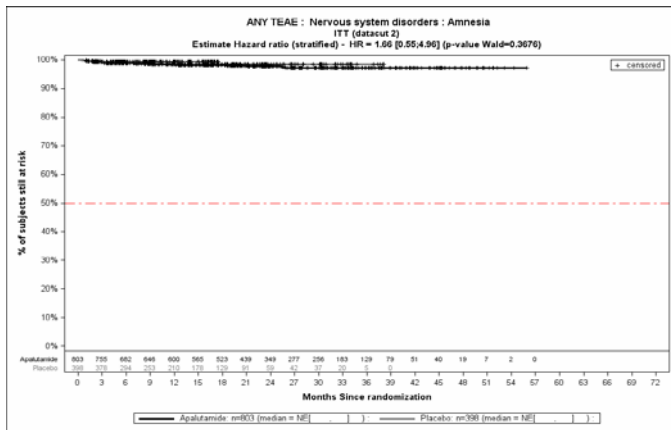


Abbildung (Anhang) 168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Amnesie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

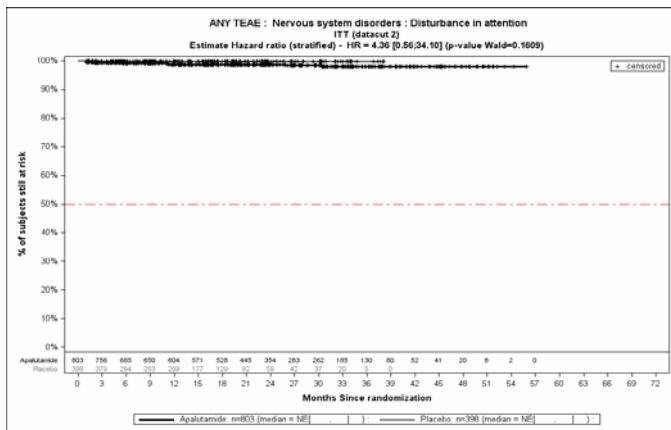


Abbildung (Anhang) 169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Aufmerksamkeitsstörungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

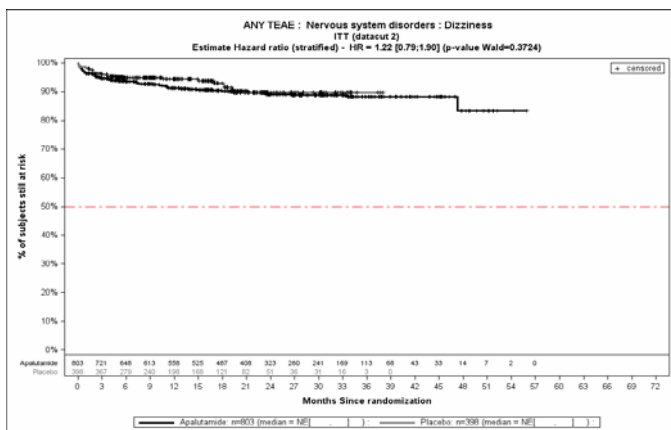


Abbildung (Anhang) 170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schwindelgefühl, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

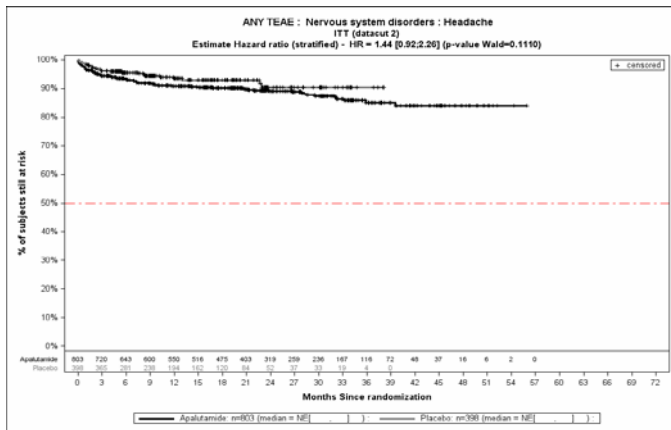


Abbildung (Anhang) 171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kopfschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

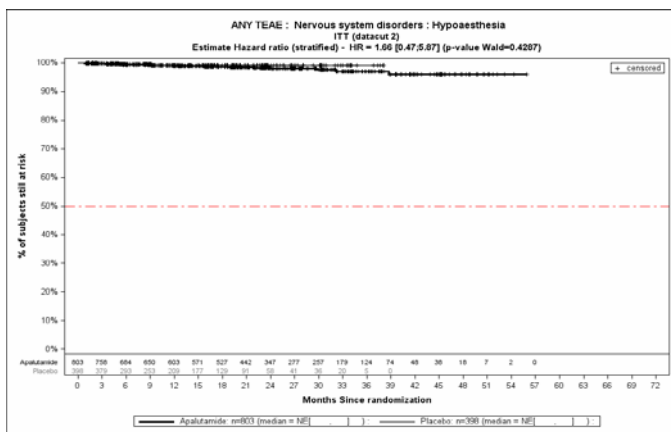


Abbildung (Anhang) 172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypästhesie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

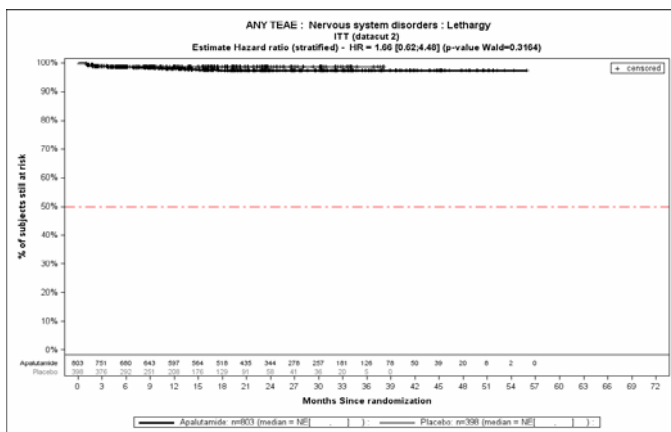


Abbildung (Anhang) 173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lethargie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

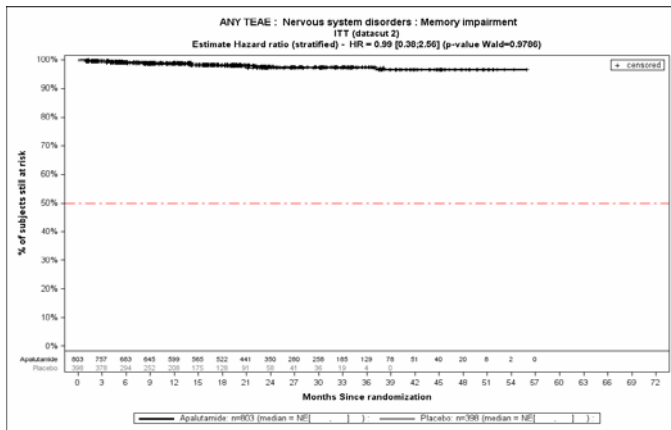


Abbildung (Anhang) 174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

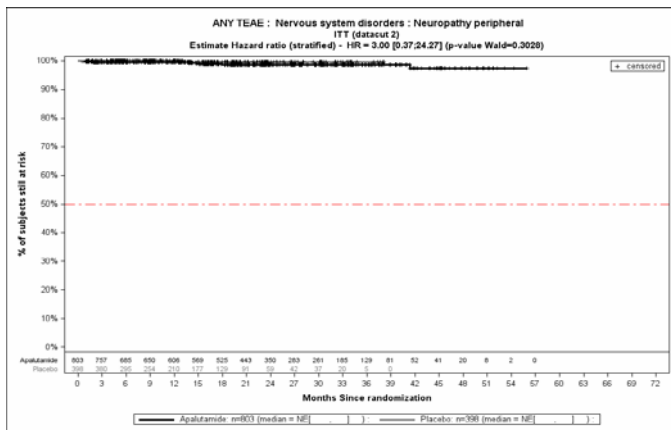


Abbildung (Anhang) 175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Periphere Neuropathie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

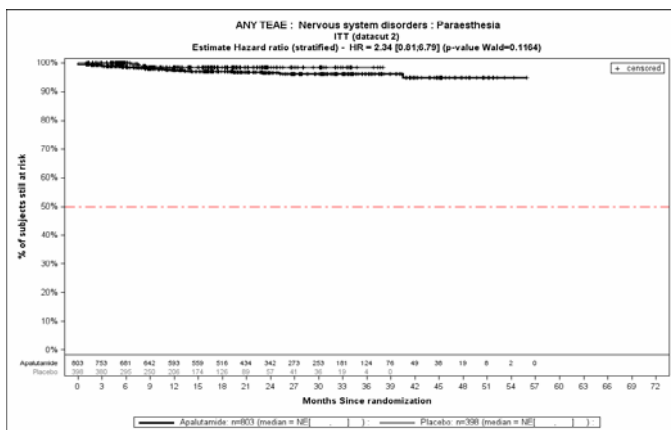


Abbildung (Anhang) 176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Parästhesie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

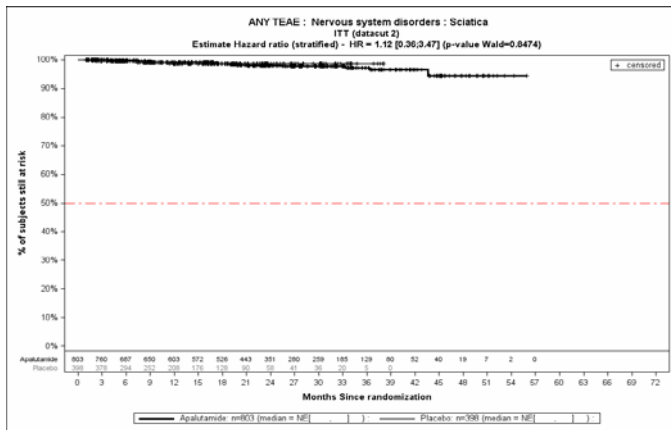


Abbildung (Anhang) 177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ischialgie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

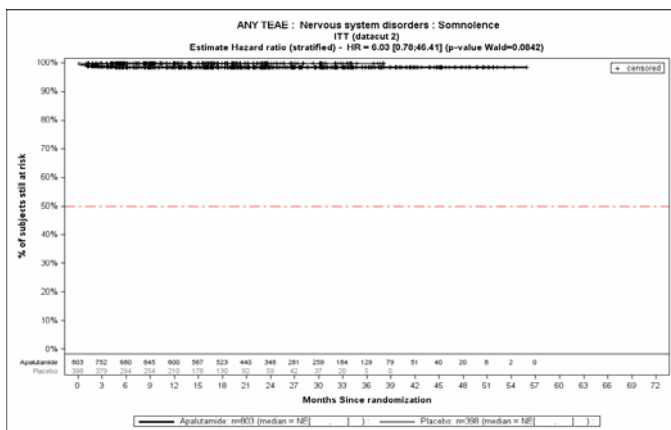


Abbildung (Anhang) 178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Somnolenz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

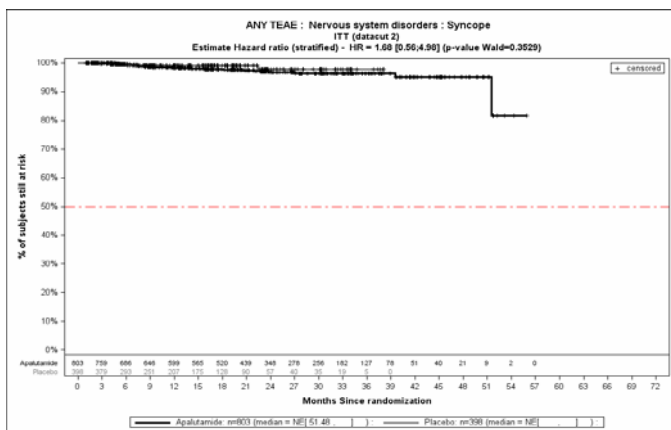


Abbildung (Anhang) 179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Synkope, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

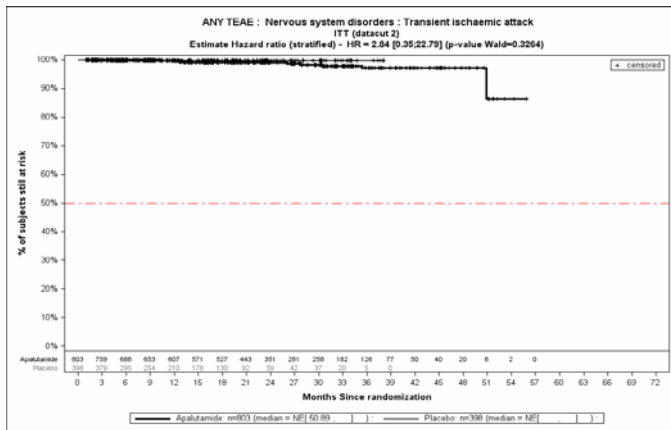


Abbildung (Anhang) 180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Transitorische ischämische Attacke, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

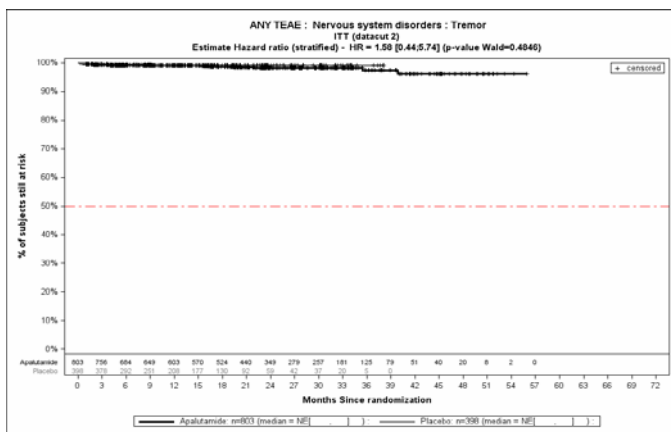


Abbildung (Anhang) 181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Tremor, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

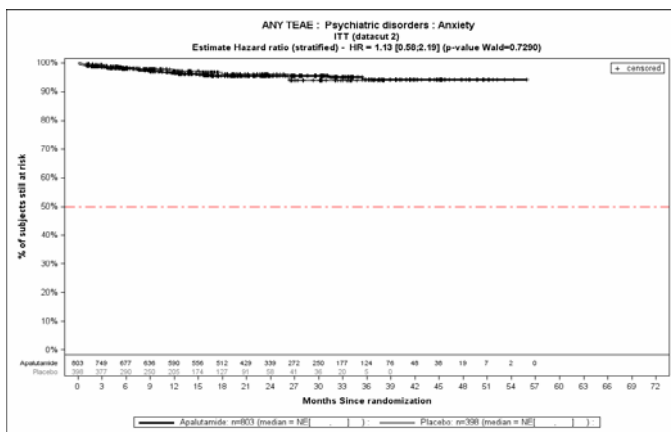


Abbildung (Anhang) 182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Angst, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

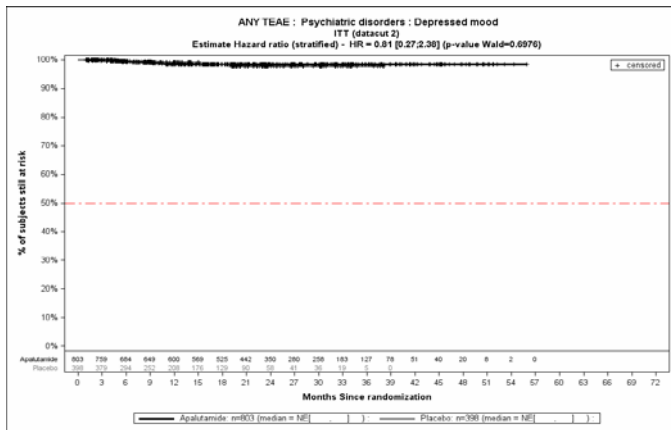


Abbildung (Anhang) 183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Depressive Verstimmung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

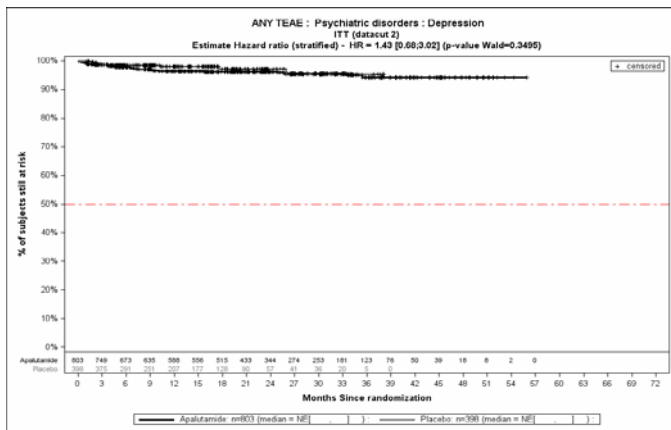


Abbildung (Anhang) 184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Depression, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

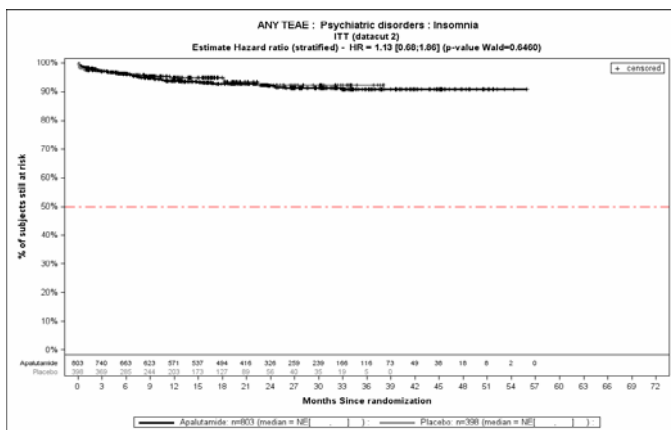


Abbildung (Anhang) 185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schlaflosigkeit, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

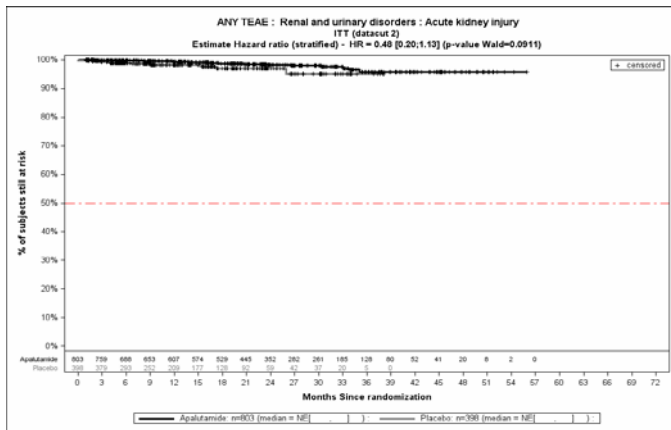


Abbildung (Anhang) 186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

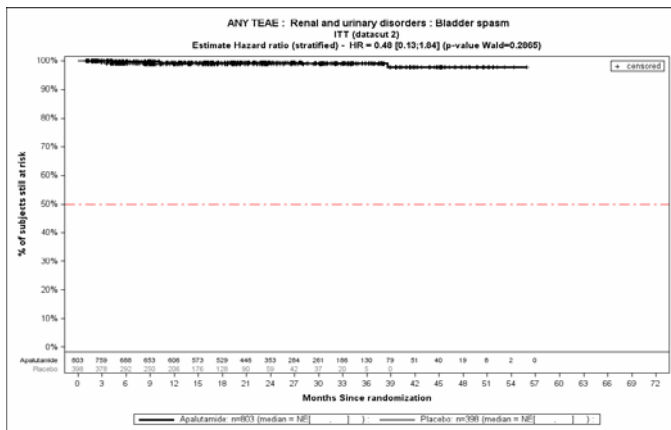


Abbildung (Anhang) 187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Blasenspasmus, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

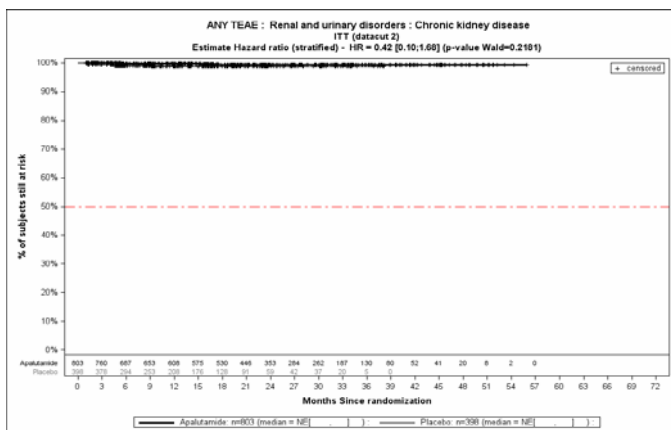


Abbildung (Anhang) 188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Chronische Nierenerkrankung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

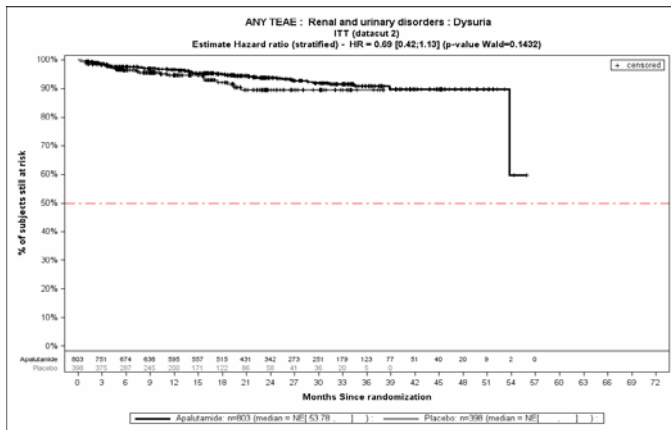


Abbildung (Anhang) 189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dysurie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

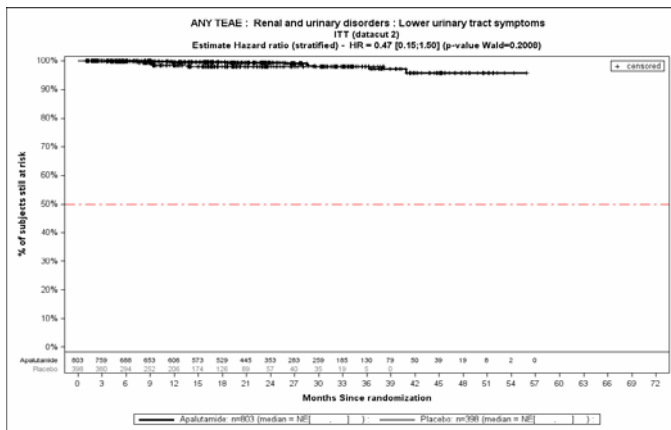


Abbildung (Anhang) 190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Symptome der unteren Harnwege, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

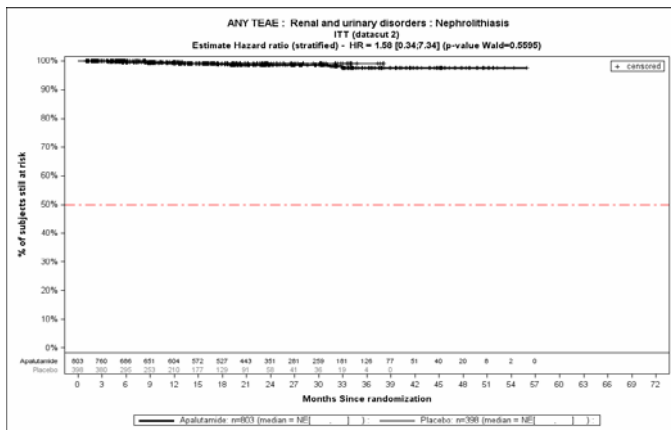


Abbildung (Anhang) 191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nephrolithiasis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

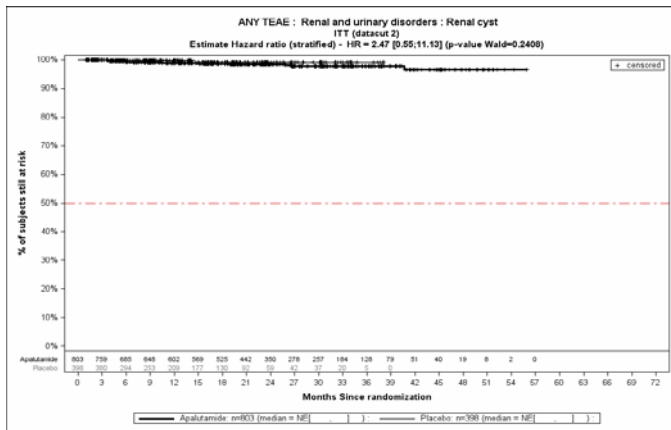


Abbildung (Anhang) 192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nierenzyste, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

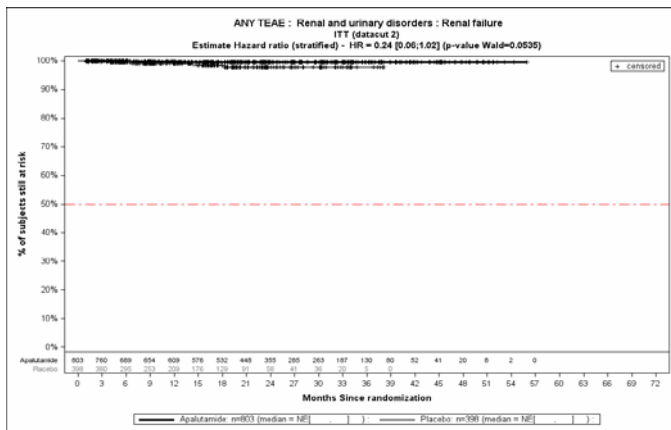


Abbildung (Anhang) 193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nierenversagen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

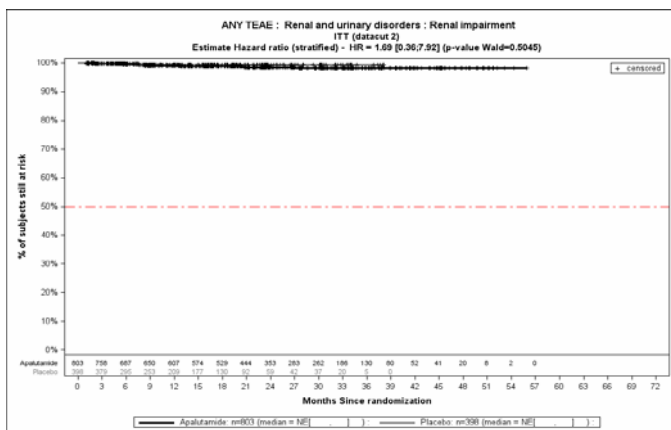


Abbildung (Anhang) 194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

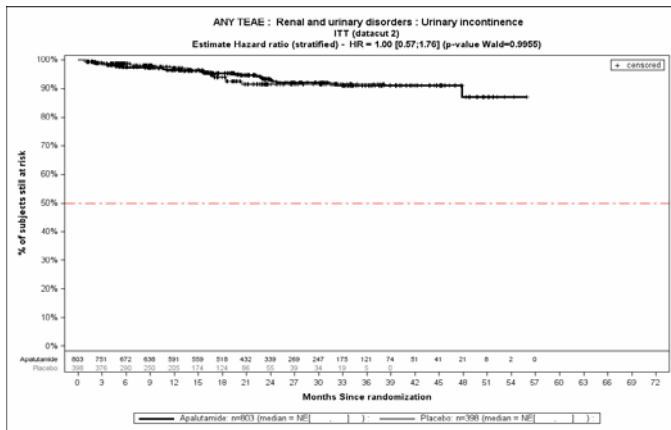


Abbildung (Anhang) 195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Harninkontinenz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

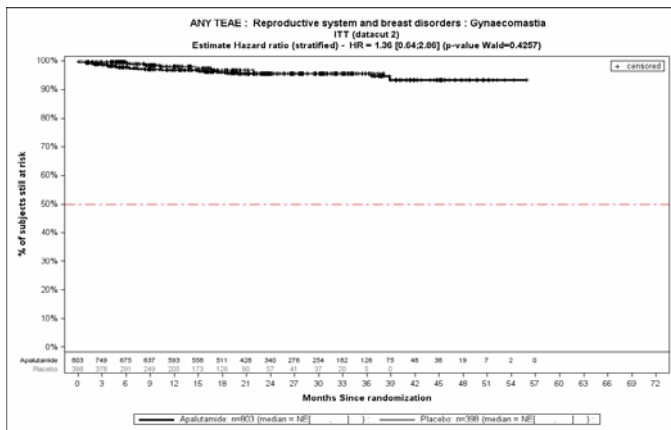


Abbildung (Anhang) 196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gynäkomastie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

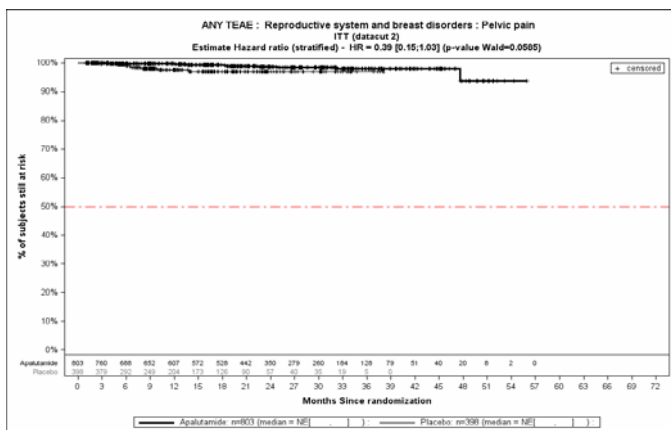


Abbildung (Anhang) 197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Beckenschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

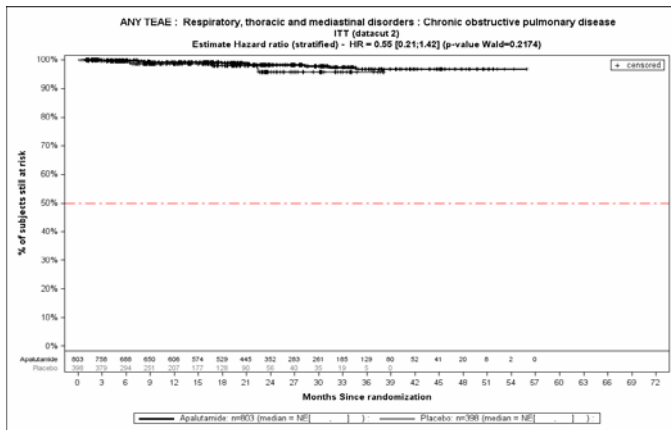


Abbildung (Anhang) 198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

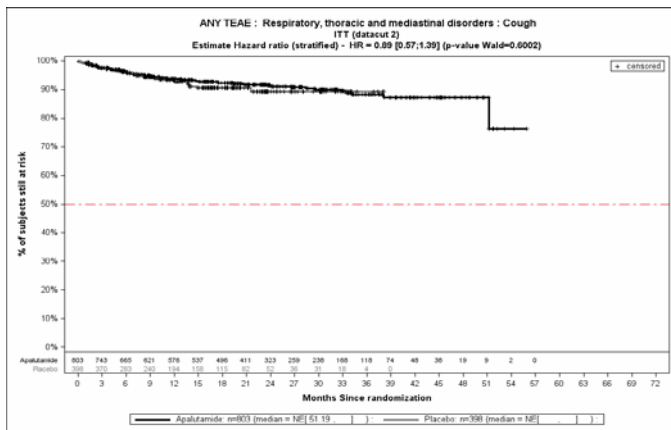


Abbildung (Anhang) 199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Husten, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

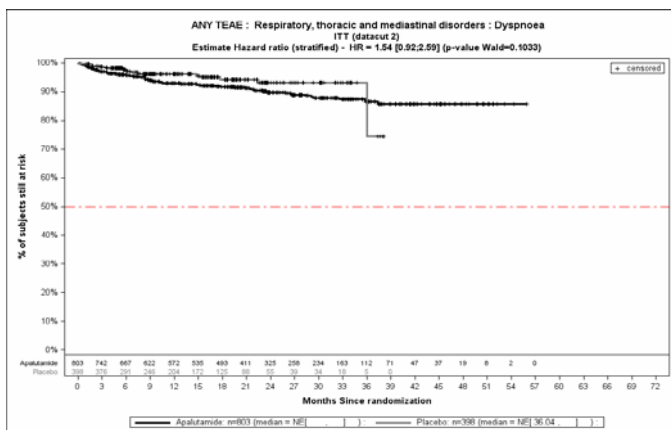


Abbildung (Anhang) 200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dyspnoe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

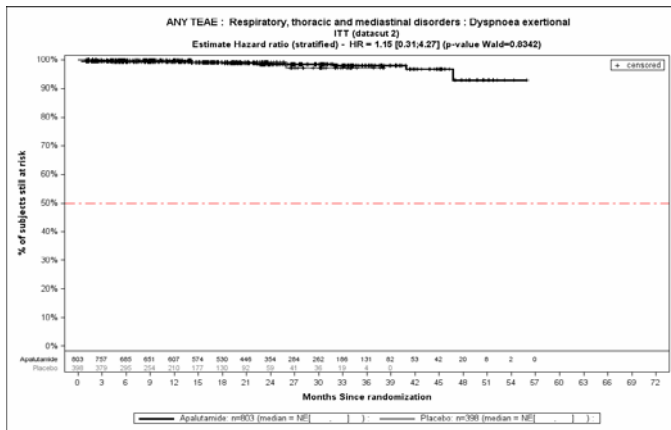


Abbildung (Anhang) 201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Belastungsdyspnoe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

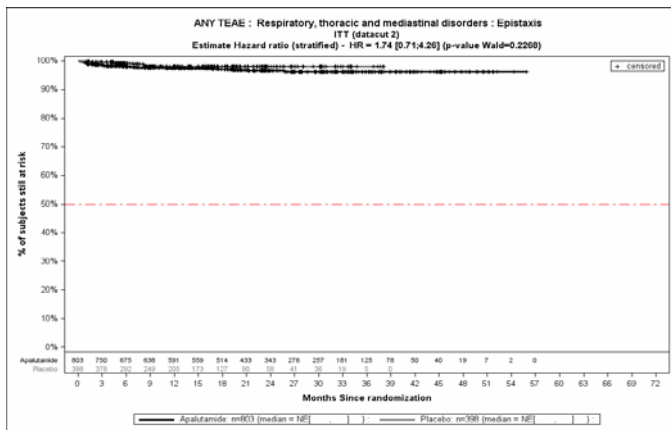


Abbildung (Anhang) 202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Epistaxis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

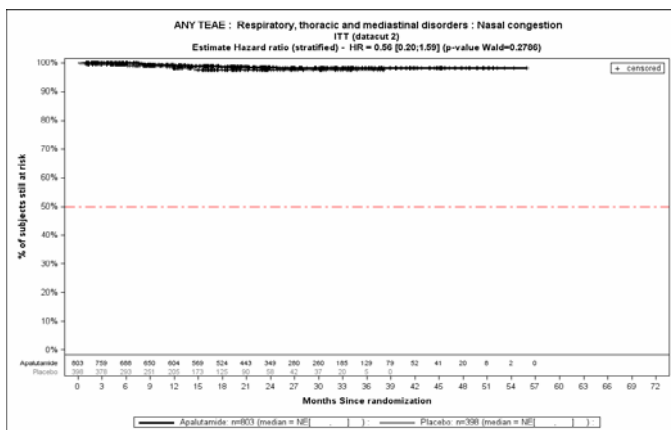


Abbildung (Anhang) 203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nasenverstopfung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

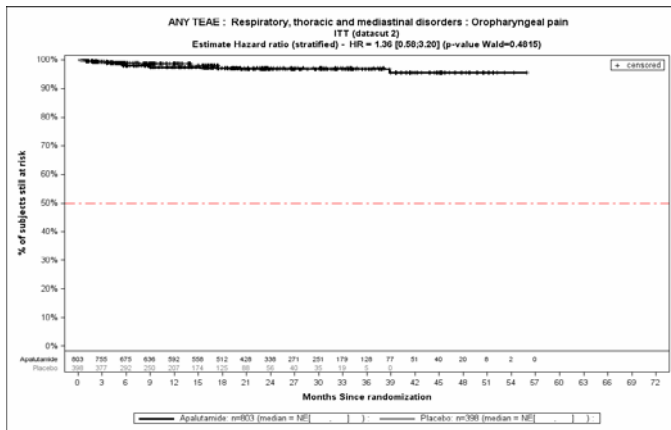


Abbildung (Anhang) 204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen im Oropharynx, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

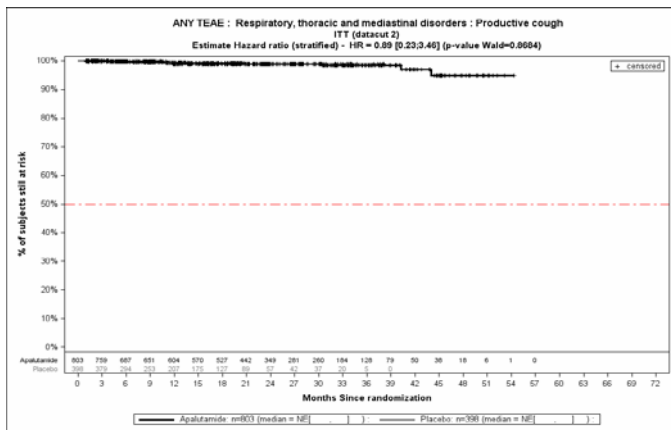


Abbildung (Anhang) 205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Husten mit Auswurf, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

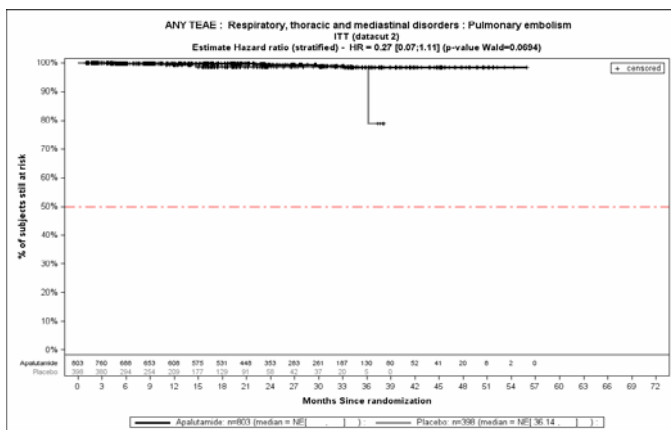


Abbildung (Anhang) 206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lungenembolie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

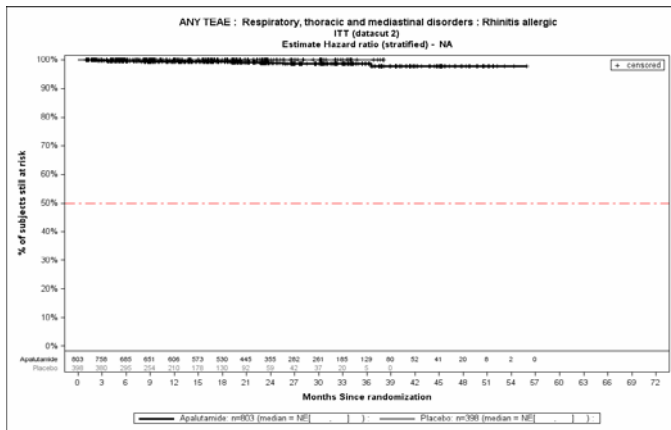


Abbildung (Anhang) 207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Allergische Rhinitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

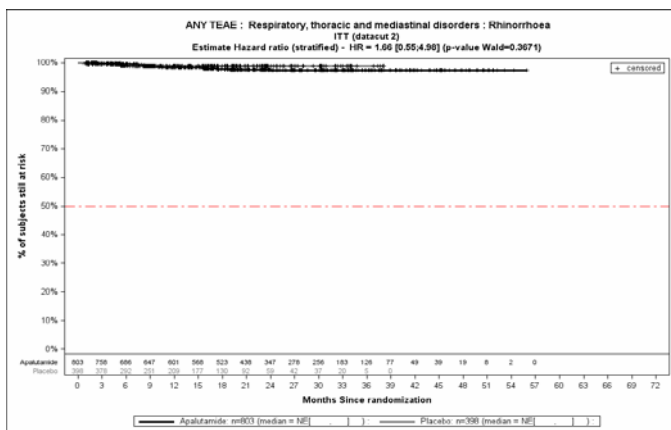


Abbildung (Anhang) 208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rhinorrhoe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

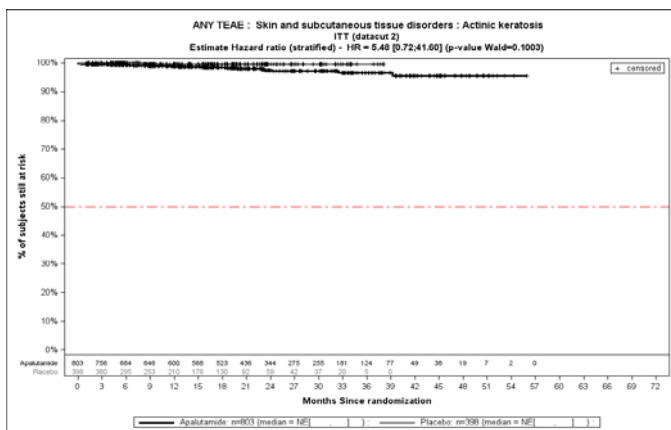


Abbildung (Anhang) 209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Keratosis actinica, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

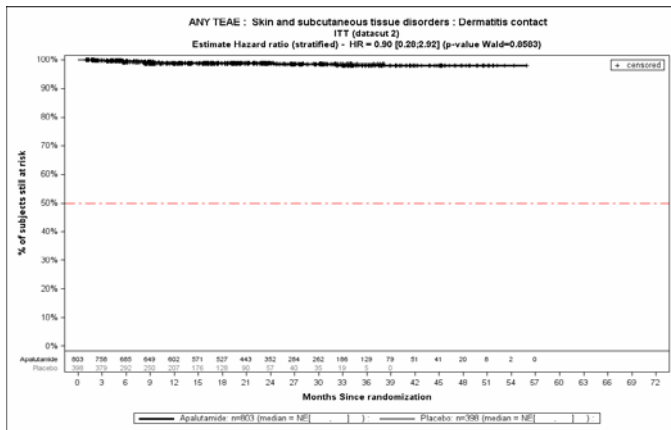


Abbildung (Anhang) 210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kontaktdermatitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

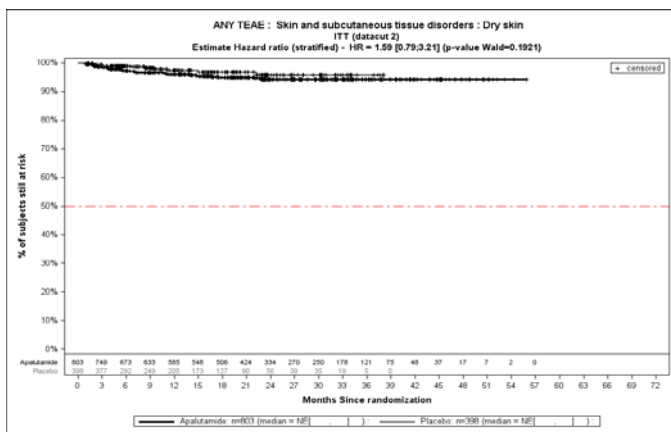


Abbildung (Anhang) 211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Trockene Haut, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

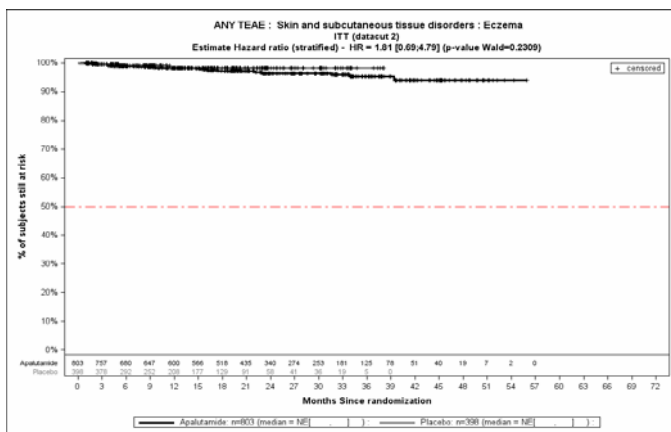


Abbildung (Anhang) 212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ekzem, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

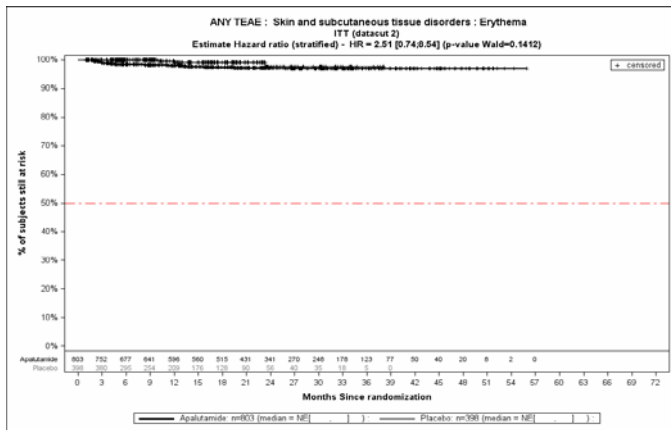


Abbildung (Anhang) 213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erythem, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

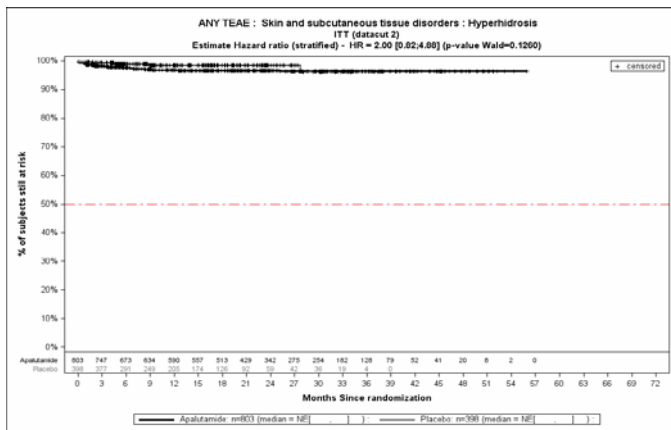


Abbildung (Anhang) 214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperhidrose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

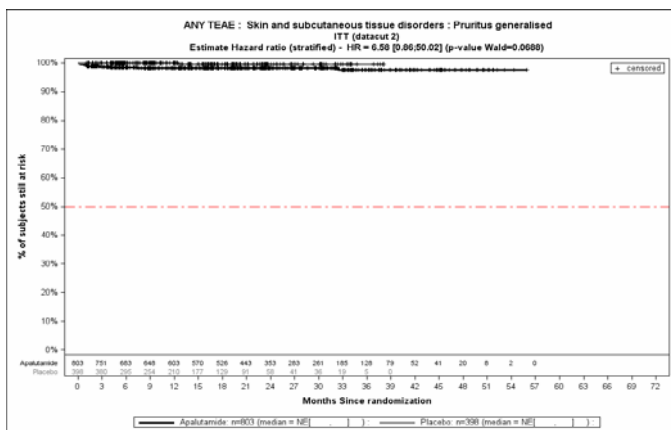


Abbildung (Anhang) 215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Pruritus generalisiert, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

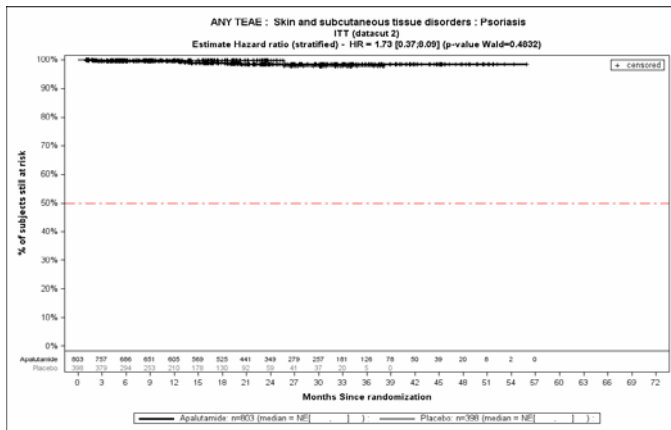


Abbildung (Anhang) 216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Psoriasis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

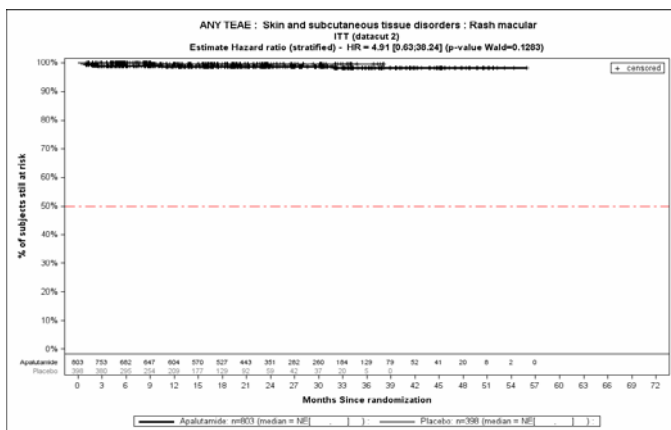


Abbildung (Anhang) 217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Makulöser Ausschlag, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

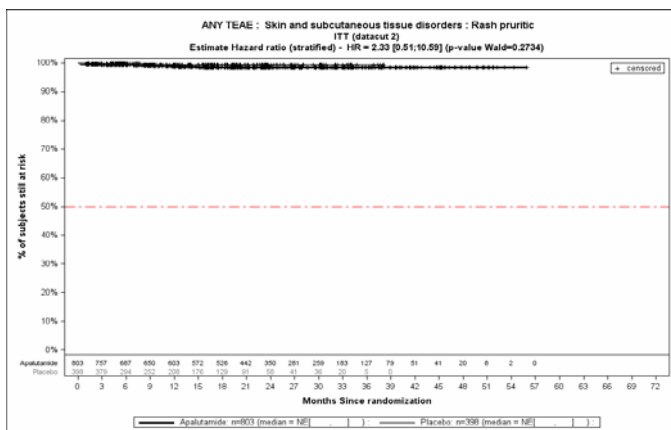


Abbildung (Anhang) 218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ausschlag mit Juckreiz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

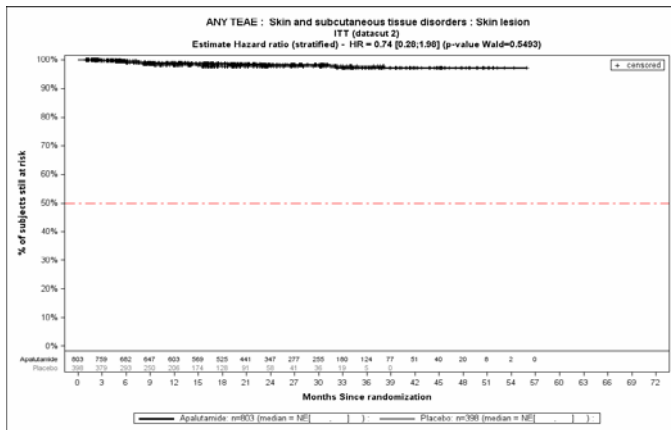


Abbildung (Anhang) 219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hautläsion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

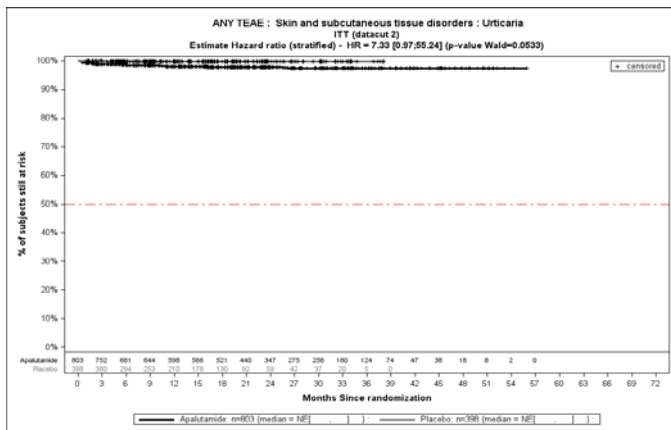


Abbildung (Anhang) 220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Urtikaria, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

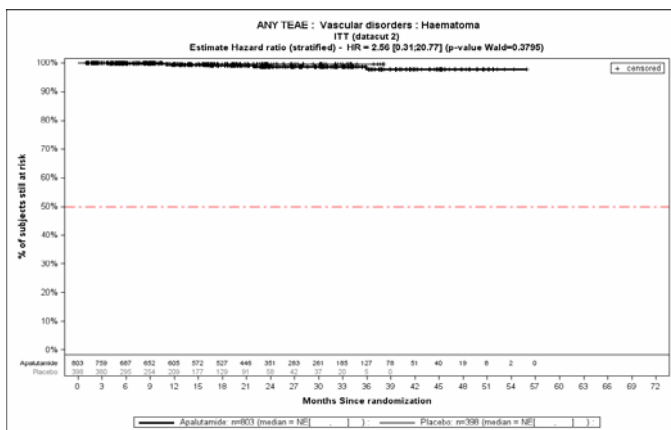


Abbildung (Anhang) 221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hämatom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

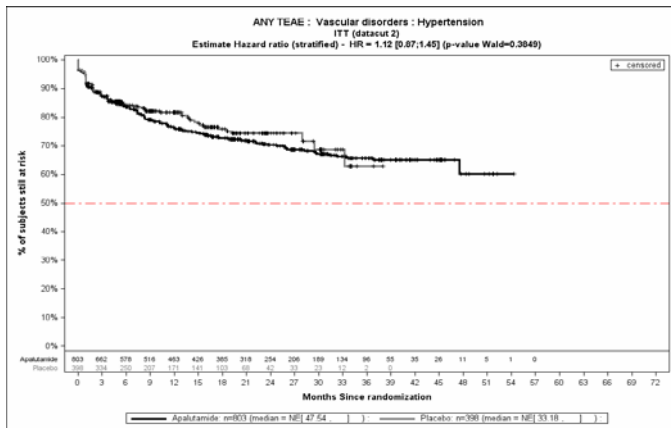


Abbildung (Anhang) 222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypertonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

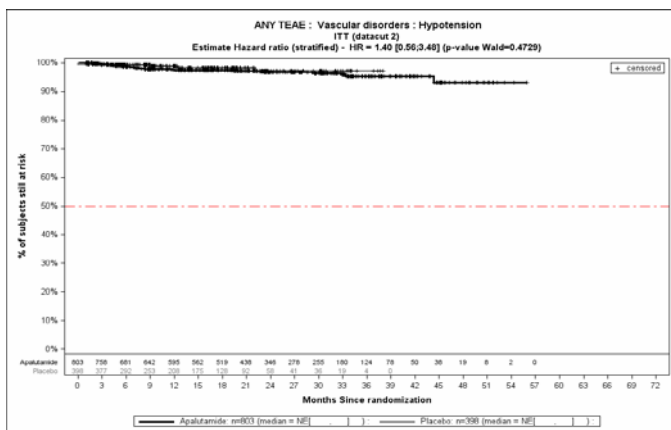


Abbildung (Anhang) 223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypotonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

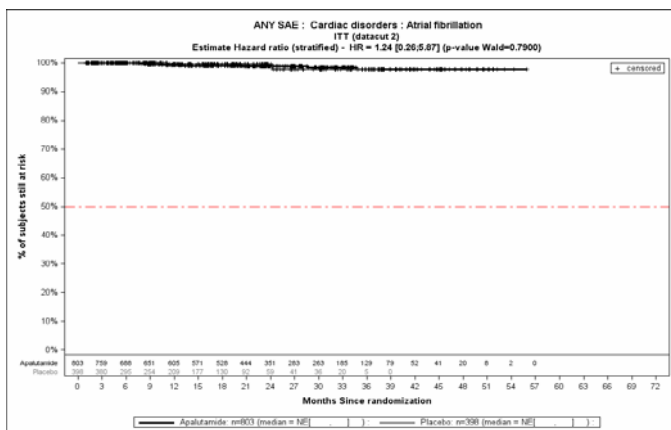


Abbildung (Anhang) 224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

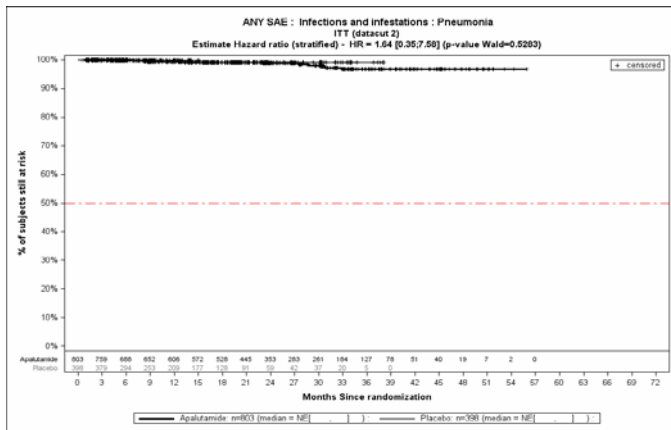


Abbildung (Anhang) 225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Pneumonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

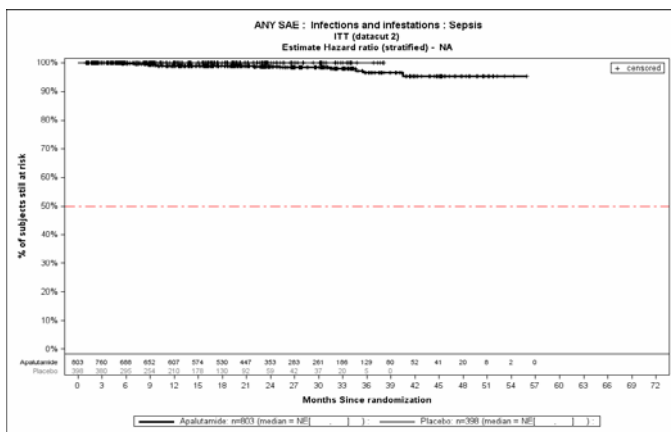


Abbildung (Anhang) 226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Sepsis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

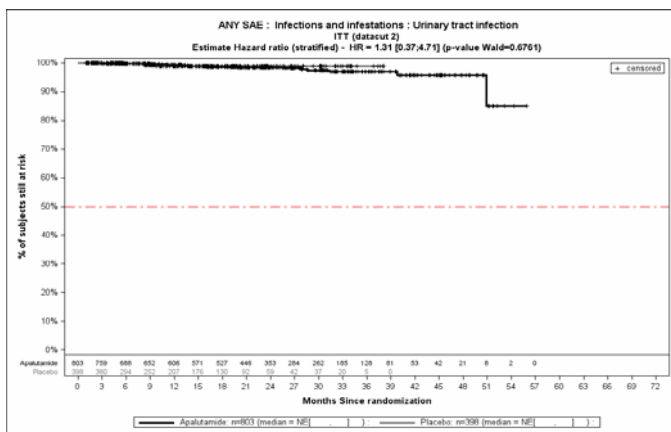


Abbildung (Anhang) 227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

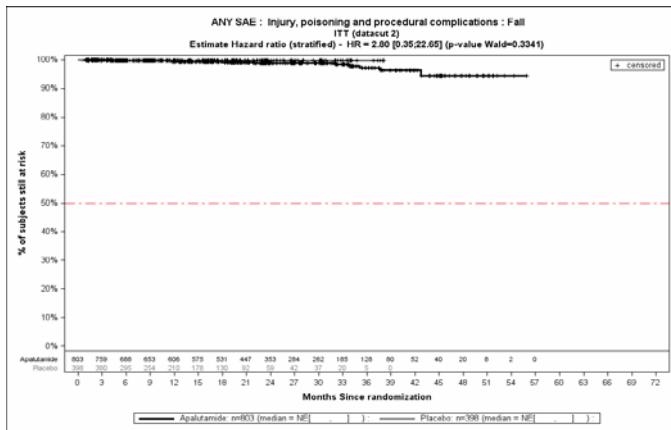


Abbildung (Anhang) 228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Sturz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

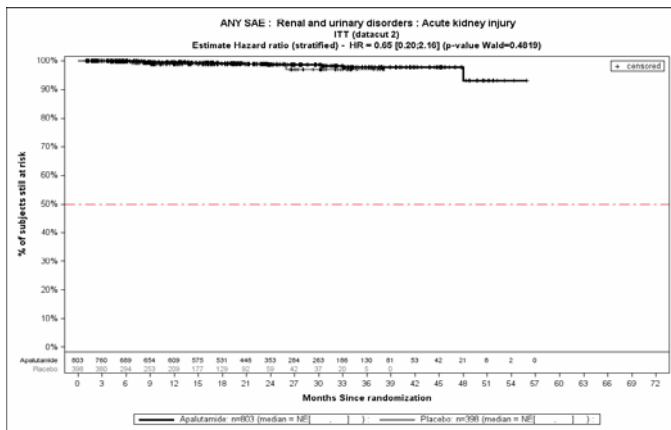


Abbildung (Anhang) 229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

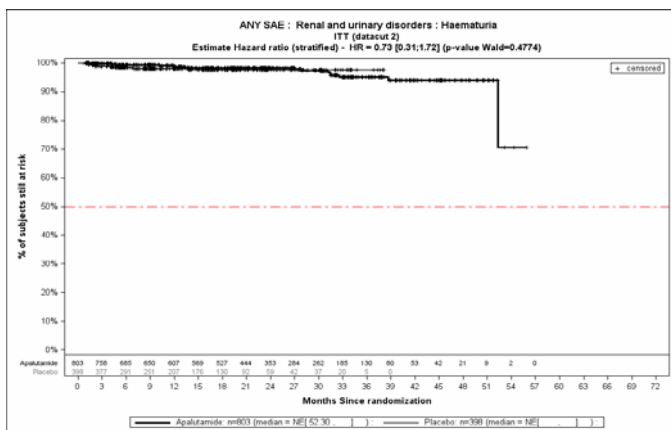


Abbildung (Anhang) 230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Hämaturie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

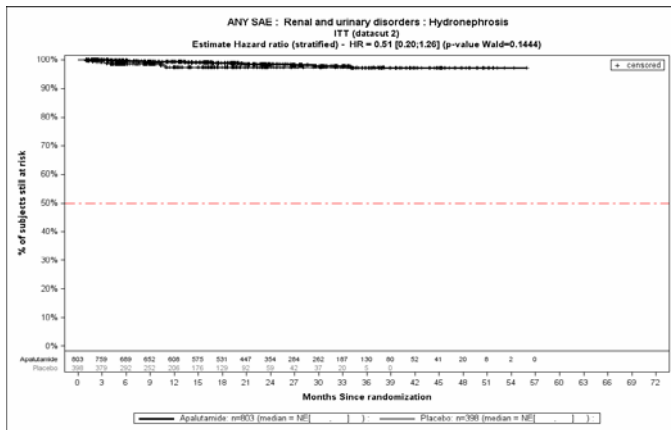


Abbildung (Anhang) 231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Hydronephrose, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

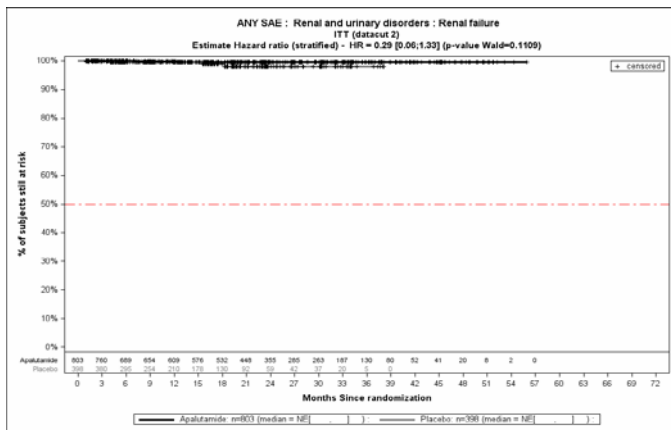


Abbildung (Anhang) 232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Nierenversagen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

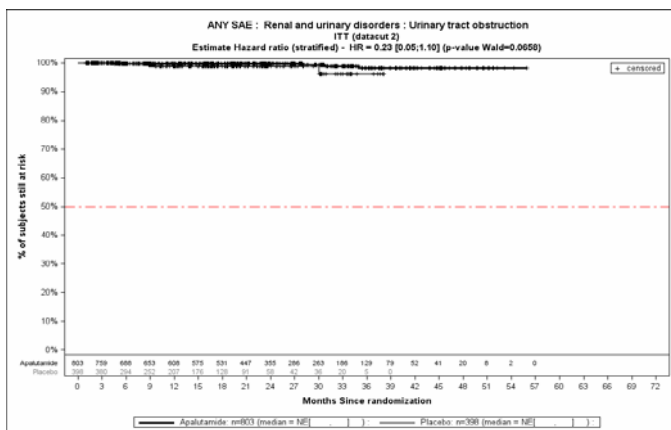


Abbildung (Anhang) 233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Harnwegsobstruktion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

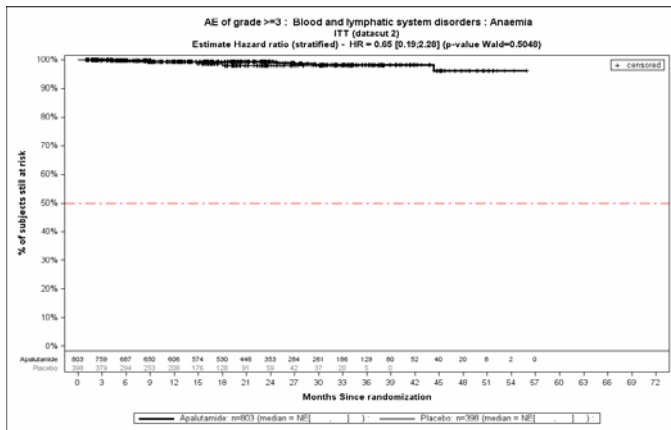


Abbildung (Anhang) 234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Anämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

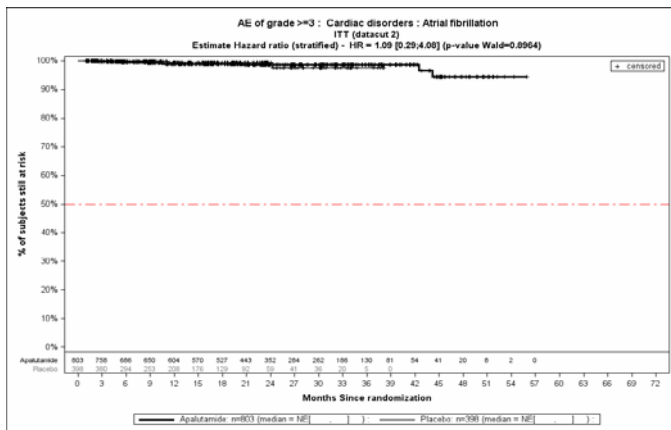


Abbildung (Anhang) 235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

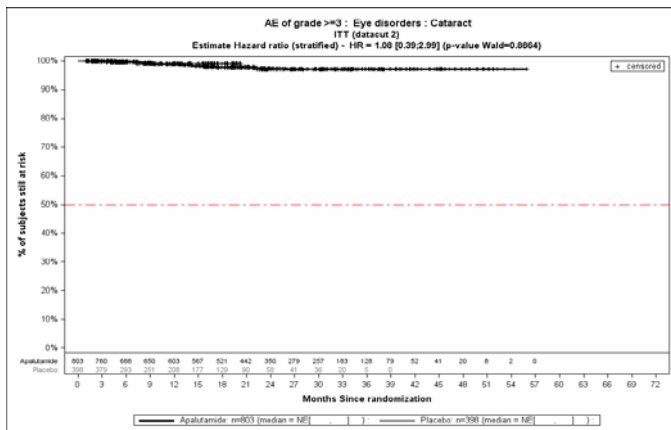


Abbildung (Anhang) 236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Katarakt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

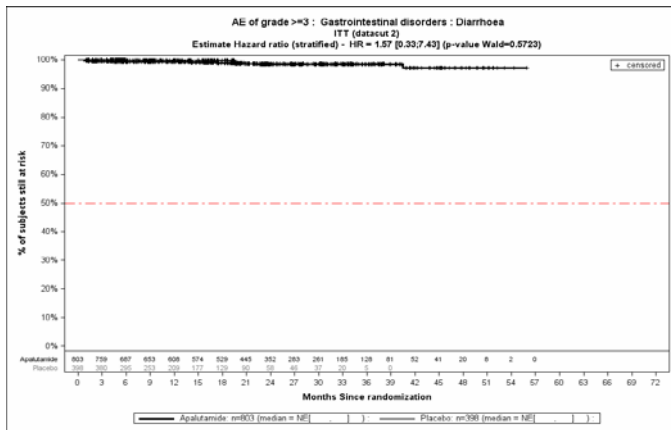


Abbildung (Anhang) 237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Diarrhö, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

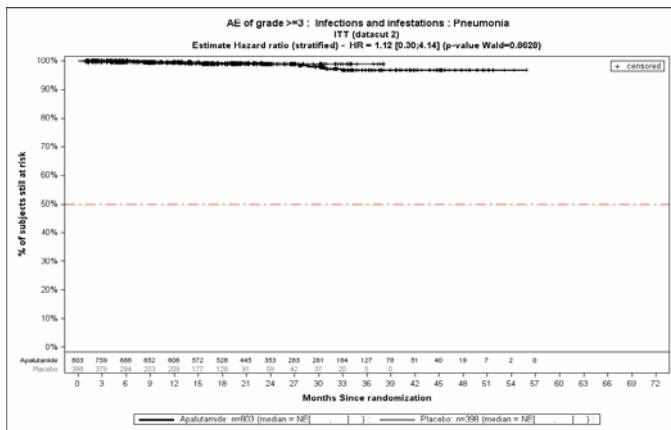


Abbildung (Anhang) 238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Pneumonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

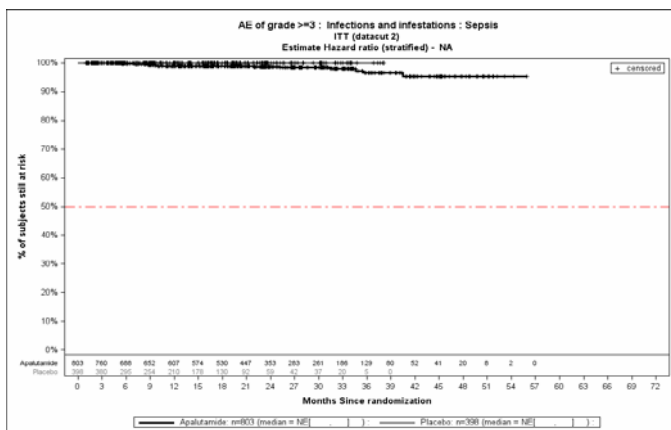


Abbildung (Anhang) 239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Sepsis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

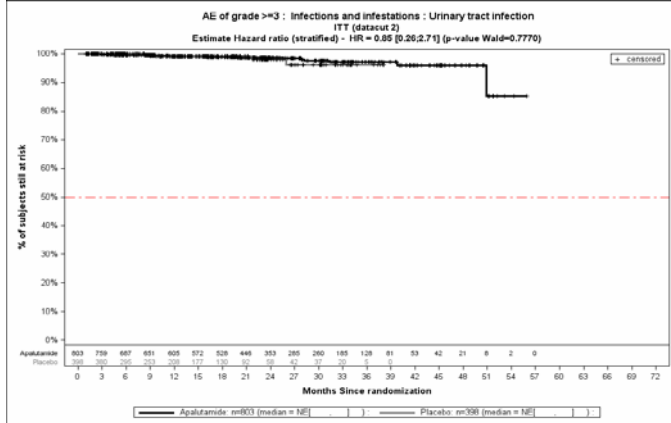


Abbildung (Anhang) 240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

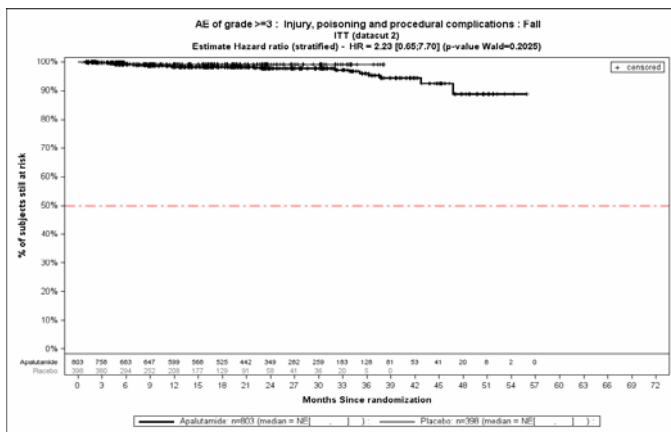


Abbildung (Anhang) 241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Sturz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

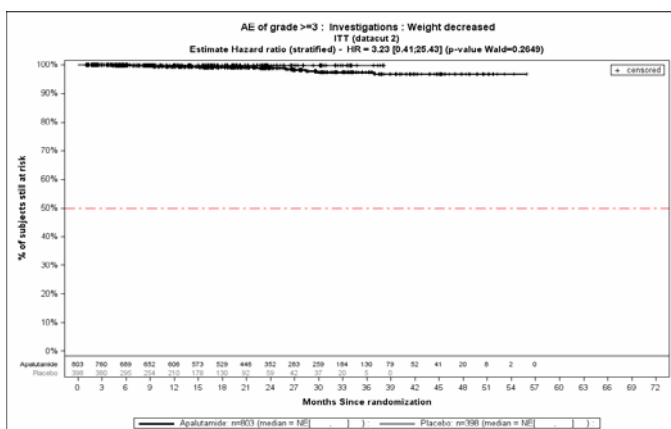


Abbildung (Anhang) 242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Gewicht erniedrigt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

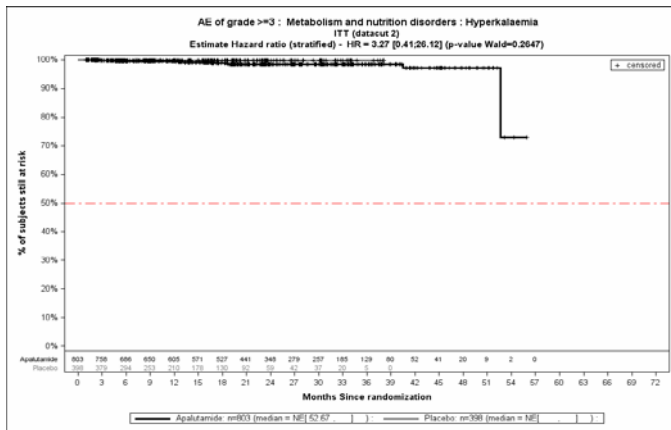


Abbildung (Anhang) 243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Hyperkaliämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

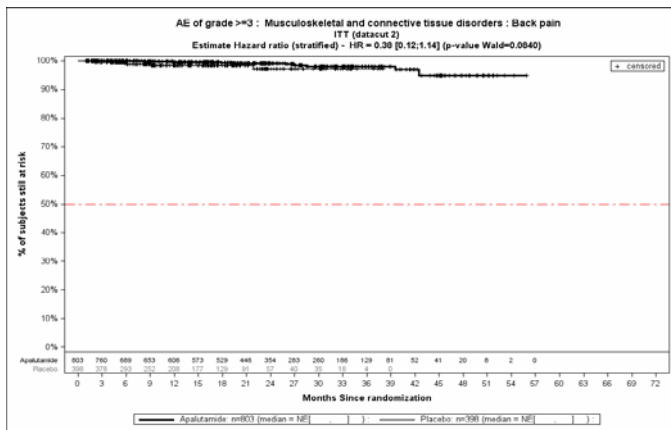


Abbildung (Anhang) 244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Rückenschmerzen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

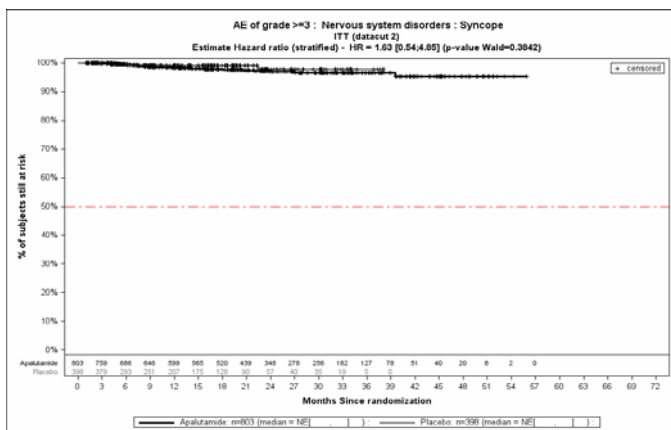


Abbildung (Anhang) 245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Synkope, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

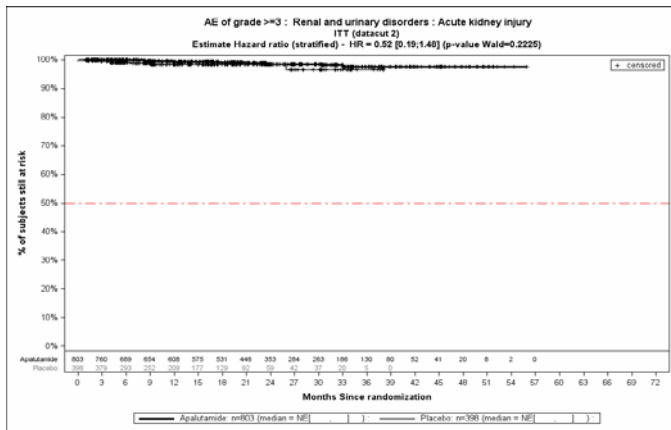


Abbildung (Anhang) 246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

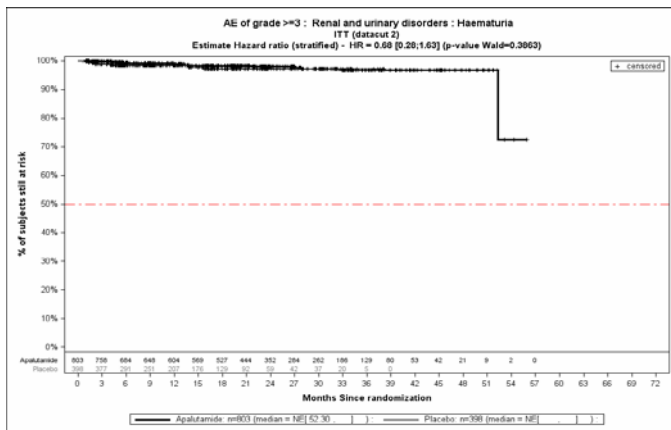


Abbildung (Anhang) 247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Hämaturie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

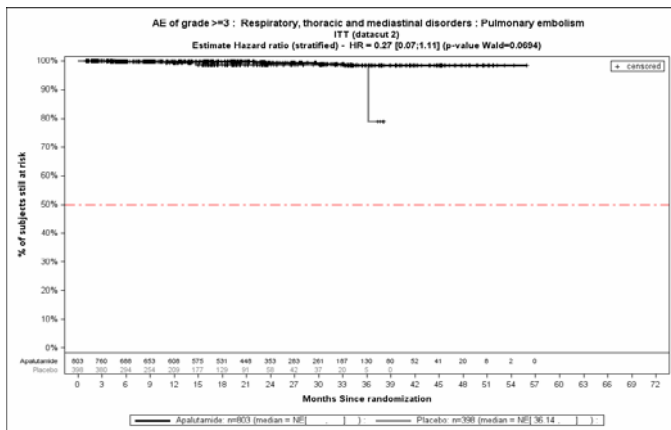


Abbildung (Anhang) 248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Lungenembolie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

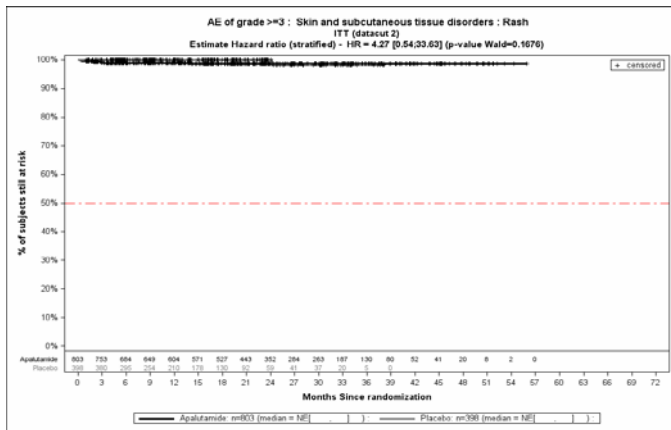


Abbildung (Anhang) 249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Ausschlag, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

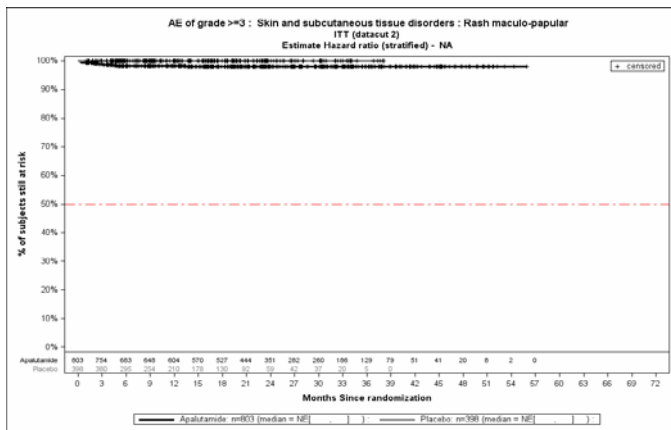


Abbildung (Anhang) 250: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Ausschlag makulo-papulös, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

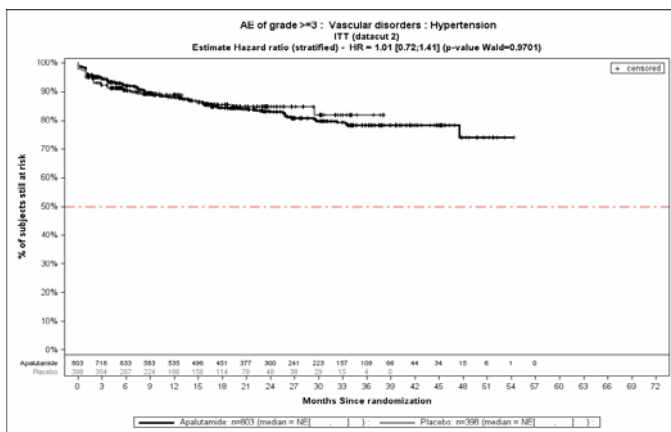


Abbildung (Anhang) 251: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Hypertonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

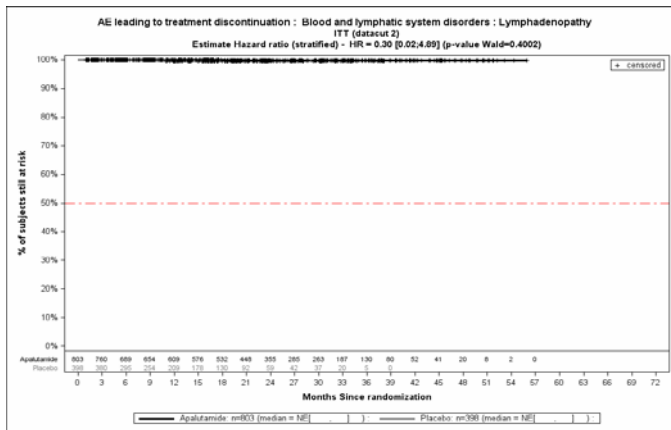


Abbildung (Anhang) 252: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Lymphadenopathie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

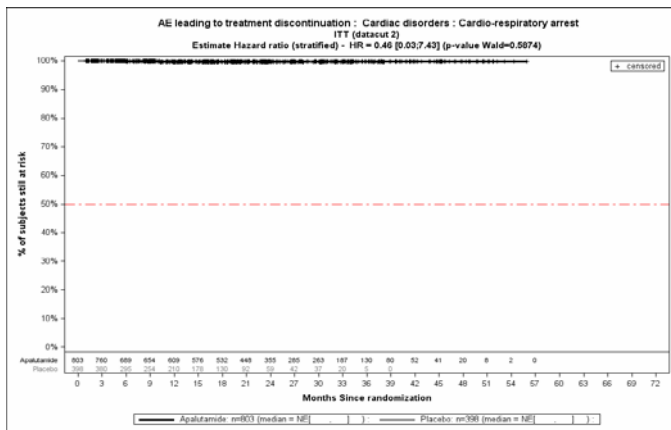


Abbildung (Anhang) 253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Herz- und Atemstillstand, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

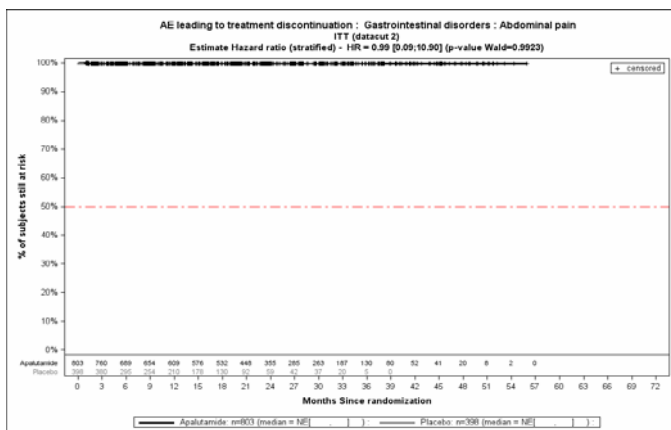


Abbildung (Anhang) 254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

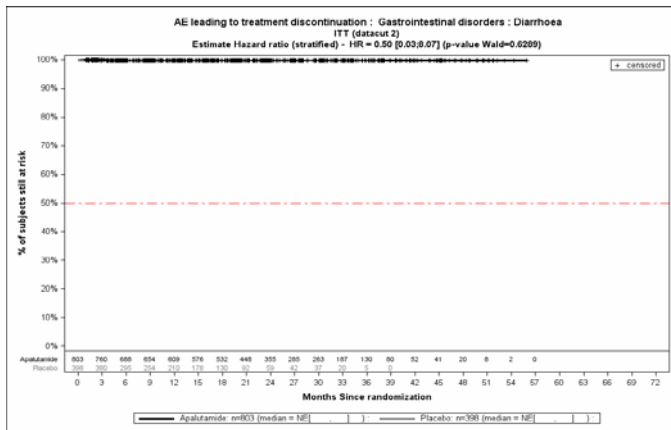


Abbildung (Anhang) 255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Diarrhö, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

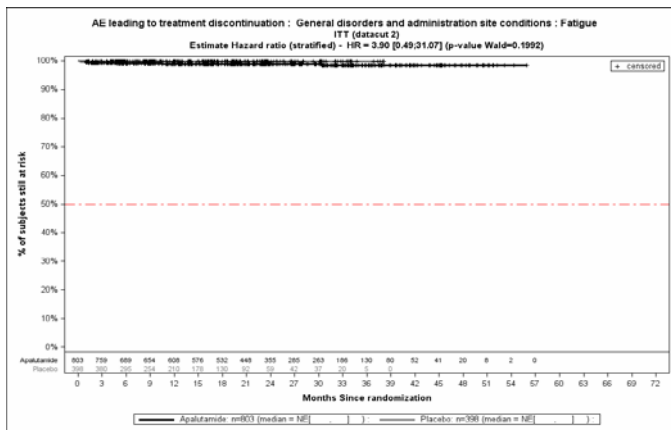


Abbildung (Anhang) 256: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Ermüdung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

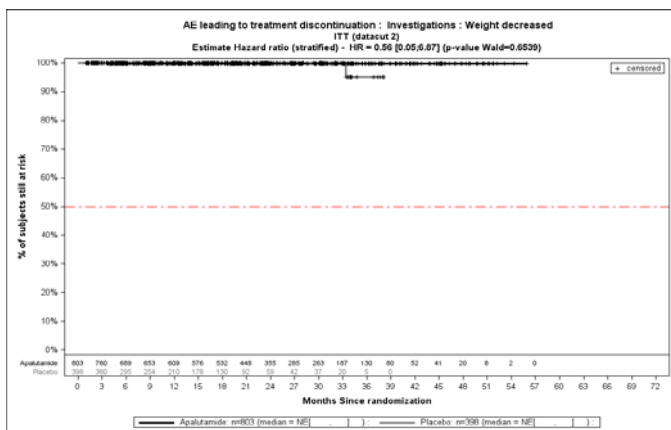


Abbildung (Anhang) 257: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Gewicht erniedrigt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

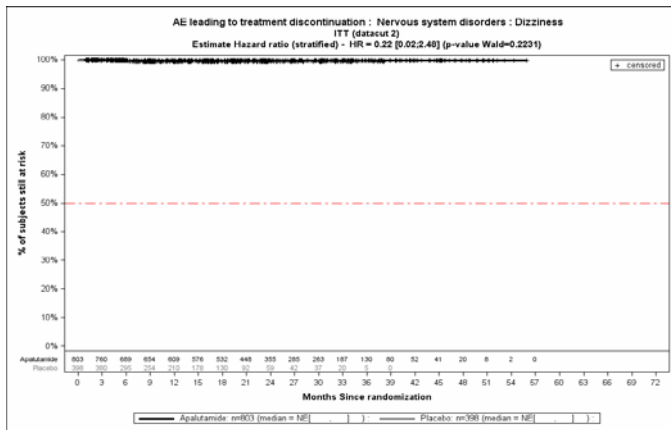


Abbildung (Anhang) 258: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Schwindelgefühl, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

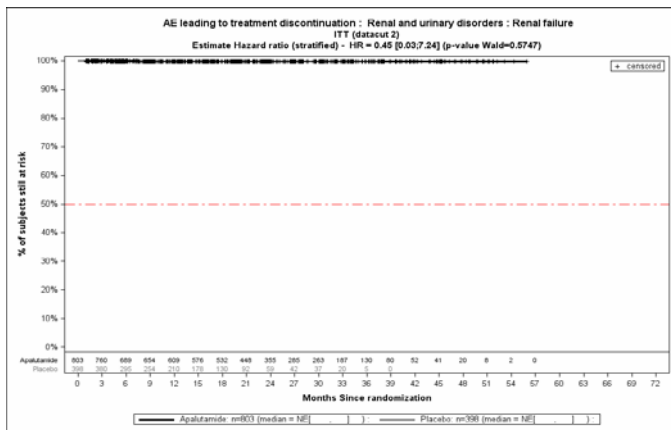


Abbildung (Anhang) 259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Nierenversagen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

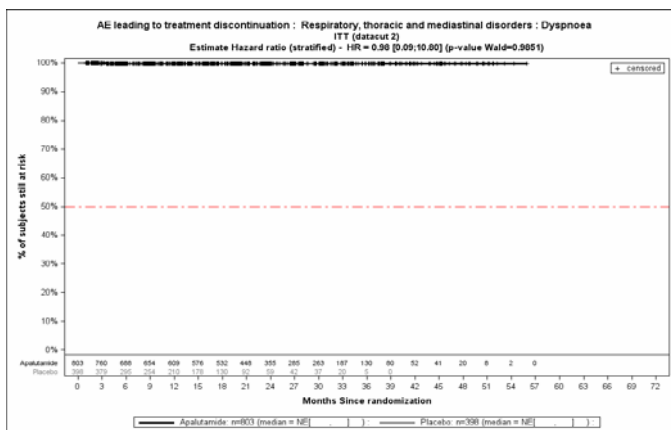


Abbildung (Anhang) 260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Dyspnoe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

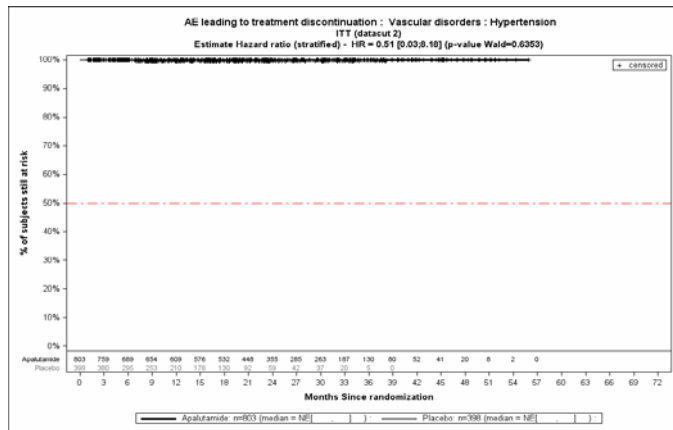


Abbildung (Anhang) 261: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Hypertonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Kaplan-Meier-Kurve zeigt, anders als Beschriftung angibt, Analyse auf Basis der Safety Population.

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, 2. Datenschnitt. 2020.

Anhang 4-L: Kaplan-Meier-Kurven der nicht signifikanten UE nach System Organ Klassen und Bevorzugten Begriffe – 3. Datenschnitt

1. System-Organ-Klasse	1479
Abbildung (Anhang) 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1479
Abbildung (Anhang) 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1479
Abbildung (Anhang) 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1479
Abbildung (Anhang) 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1480
Abbildung (Anhang) 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1480
Abbildung (Anhang) 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1480
Abbildung (Anhang) 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1481
Abbildung (Anhang) 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Immunsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1481
Abbildung (Anhang) 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1481
Abbildung (Anhang) 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Safety- Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1482
Abbildung (Anhang) 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1482
Abbildung (Anhang) 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Produktprobleme, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1482
Abbildung (Anhang) 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1483
Abbildung (Anhang) 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1483
Abbildung (Anhang) 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety- Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1483
Abbildung (Anhang) 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1484
Abbildung (Anhang) 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1484

Abbildung (Anhang) 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1484
Abbildung (Anhang) 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1485
Abbildung (Anhang) 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1485
Abbildung (Anhang) 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety- Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1485
Abbildung (Anhang) 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1486
Abbildung (Anhang) 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1486
Abbildung (Anhang) 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety- Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1486
Abbildung (Anhang) 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1487
Abbildung (Anhang) 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1487
Abbildung (Anhang) 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Herzkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1487
Abbildung (Anhang) 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1488
Abbildung (Anhang) 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1488
Abbildung (Anhang) 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety- Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1488
Abbildung (Anhang) 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1489
Abbildung (Anhang) 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety- Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1489
Abbildung (Anhang) 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1489
Abbildung (Anhang) 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1490
Abbildung (Anhang) 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety- Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1490

Abbildung (Anhang) 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1490
Abbildung (Anhang) 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1491
Abbildung (Anhang) 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1491
Abbildung (Anhang) 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1491
Abbildung (Anhang) 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1492
Abbildung (Anhang) 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1492
Abbildung (Anhang) 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1492
Abbildung (Anhang) 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1493
Abbildung (Anhang) 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1493
Abbildung (Anhang) 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1493
Abbildung (Anhang) 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1494
Abbildung (Anhang) 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN....	1494
Abbildung (Anhang) 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1494
Abbildung (Anhang) 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1495
Abbildung (Anhang) 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1495
Abbildung (Anhang) 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1495
2. Bevorzugte Begriffe.....	1496
Abbildung (Anhang) 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Anämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1496

Abbildung (Anhang) 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Leukopenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1496
Abbildung (Anhang) 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lymphopenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1496
Abbildung (Anhang) 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Neutropenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1497
Abbildung (Anhang) 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1497
Abbildung (Anhang) 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Angina pectoris, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1497
Abbildung (Anhang) 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1498
Abbildung (Anhang) 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bradykardie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1498
Abbildung (Anhang) 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1498
Abbildung (Anhang) 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Stauungsinsuffizienz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1499
Abbildung (Anhang) 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Palpitationen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1499
Abbildung (Anhang) 63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Tachykardie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1499
Abbildung (Anhang) 64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ohrschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1500
Abbildung (Anhang) 65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Vertigo, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1500
Abbildung (Anhang) 66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Katarakt, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1500
Abbildung (Anhang) 67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Trockenes Auge, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1501
Abbildung (Anhang) 68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Tränensekretion verstärkt, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1501
Abbildung (Anhang) 69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sehen verschwommen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1501
Abbildung (Anhang) 70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Abdominale Beschwerden, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1502
Abbildung (Anhang) 71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bauch aufgetrieben, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1502
Abbildung (Anhang) 72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1502
Abbildung (Anhang) 73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen Unterbauch, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN...	1503
Abbildung (Anhang) 74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Karies, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1503
Abbildung (Anhang) 75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Diarrhö, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1503
Abbildung (Anhang) 76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Darmdivertikel, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1504
Abbildung (Anhang) 77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Mundtrockenheit, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1504

Abbildung (Anhang) 78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dyspepsie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1504
Abbildung (Anhang) 79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dysphagie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1505
Abbildung (Anhang) 80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Flatulenz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1505
Abbildung (Anhang) 81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastritis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1505
Abbildung (Anhang) 82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastroösophageale Refluxerkrankung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1506
Abbildung (Anhang) 83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hämatochezie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1506
Abbildung (Anhang) 84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hämorrhoiden, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1506
Abbildung (Anhang) 85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hiatushernie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1507
Abbildung (Anhang) 86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Leistenbruch, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1507
Abbildung (Anhang) 87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dickdarmpolyp, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1507
Abbildung (Anhang) 88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Übelkeit, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1508
Abbildung (Anhang) 89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rektalblutung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1508
Abbildung (Anhang) 90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Brechreiz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1508
Abbildung (Anhang) 91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zahnschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1509
Abbildung (Anhang) 92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erbrechen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1509
Abbildung (Anhang) 93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Asthenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1509
Abbildung (Anhang) 94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Brustkorbschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1510
Abbildung (Anhang) 95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schüttelfrost, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1510
Abbildung (Anhang) 96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gangstörung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1510
Abbildung (Anhang) 97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, Safety- Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1511
Abbildung (Anhang) 98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Grippeähnliche Erkrankung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1511
Abbildung (Anhang) 99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Unwohlsein, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1511
Abbildung (Anhang) 100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1512

Abbildung (Anhang) 101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ödem peripher, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1512
Abbildung (Anhang) 102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1512
Abbildung (Anhang) 103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Periphere Schwellung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1513
Abbildung (Anhang) 104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Cholelithiasis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1513
Abbildung (Anhang) 105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Jahreszeitbedingte Allergie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1513
Abbildung (Anhang) 106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bronchitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1514
Abbildung (Anhang) 107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zellulitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1514
Abbildung (Anhang) 108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Konjunktivitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1514
Abbildung (Anhang) 109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zystitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1515
Abbildung (Anhang) 110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastroenteritis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1515
Abbildung (Anhang) 111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Herpes zoster, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1515
Abbildung (Anhang) 112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Grippe, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1516
Abbildung (Anhang) 113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Infektion der unteren Atemwege, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1516
Abbildung (Anhang) 114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nasopharyngitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1516
Abbildung (Anhang) 115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Onychomykose, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1517
Abbildung (Anhang) 116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Pneumonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1517
Abbildung (Anhang) 117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Atemwegsinfektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1517
Abbildung (Anhang) 118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rhinitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1518
Abbildung (Anhang) 119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sepsis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1518
Abbildung (Anhang) 120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sinusitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1518
Abbildung (Anhang) 121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hautinfektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1519
Abbildung (Anhang) 122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zahnabszess, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1519
Abbildung (Anhang) 123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zahninfektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1519
Abbildung (Anhang) 124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Infektion der oberen Atemwege, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1520

Abbildung (Anhang) 125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Arthropodenbiss, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1520
Abbildung (Anhang) 126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Knochenkontusion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1520
Abbildung (Anhang) 127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Thoraxverletzung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1521
Abbildung (Anhang) 128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kontusion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1521
Abbildung (Anhang) 129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Fraktur des Fußes, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1521
Abbildung (Anhang) 130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Fraktur der Hüfte, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1522
Abbildung (Anhang) 131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Risswunde, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1522
Abbildung (Anhang) 132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Verletzung der Gliedmaßen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1522
Abbildung (Anhang) 133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Fraktur eines Lendenwirbels, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1523
Abbildung (Anhang) 134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskelzerrung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1523
Abbildung (Anhang) 135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen während eines Eingriffes, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1523
Abbildung (Anhang) 136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rippenfraktur, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1524
Abbildung (Anhang) 137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hautabschürfung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1524
Abbildung (Anhang) 138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Wirbelsäulenkompressionsfraktur, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1524
Abbildung (Anhang) 139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Wirbelfraktur, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1525
Abbildung (Anhang) 140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Alaninaminotransferase erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1525
Abbildung (Anhang) 141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Aspartataminotransferase erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1525
Abbildung (Anhang) 142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1526
Abbildung (Anhang) 143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Testosteron im Blut erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1526
Abbildung (Anhang) 144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gewicht erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1526
Abbildung (Anhang) 145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Appetit vermindert, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1527

Abbildung (Anhang) 146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dehydration, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1527
Abbildung (Anhang) 147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Diabetes mellitus, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1527
Abbildung (Anhang) 148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperglykämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1528
Abbildung (Anhang) 149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperkaliämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1528
Abbildung (Anhang) 150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperlipidämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1528
Abbildung (Anhang) 151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypokalzämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1529
Abbildung (Anhang) 152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyponatriämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1529
Abbildung (Anhang) 153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Arthritis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1529
Abbildung (Anhang) 154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Knochenschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1530
Abbildung (Anhang) 155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Flankenschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1530
Abbildung (Anhang) 156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Leistenschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1530
Abbildung (Anhang) 157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gelenkschwellung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1531
Abbildung (Anhang) 158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskelspasmen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1531
Abbildung (Anhang) 159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskuläre Schwäche, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1531
Abbildung (Anhang) 160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1532
Abbildung (Anhang) 161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1532
Abbildung (Anhang) 162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Myalgie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1532
Abbildung (Anhang) 163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nackenschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1533
Abbildung (Anhang) 164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Osteoarthrose, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1533
Abbildung (Anhang) 165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Osteopenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1533
Abbildung (Anhang) 166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Osteoporose, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1534
Abbildung (Anhang) 167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerz in einer Extremität, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1534
Abbildung (Anhang) 168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Basalzellkarzinom, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1534
Abbildung (Anhang) 169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bösartiges Melanom, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1535

Abbildung (Anhang) 170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Seborrhoische Keratose, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN..	1535
Abbildung (Anhang) 171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Plattenepithelkarzinom, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN...	1535
Abbildung (Anhang) 172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Amnesie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1536
Abbildung (Anhang) 173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Aufmerksamkeitsstörungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1536
Abbildung (Anhang) 174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schwindelgefühl, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1536
Abbildung (Anhang) 175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kopfschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1537
Abbildung (Anhang) 176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypästhesie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1537
Abbildung (Anhang) 177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lethargie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1537
Abbildung (Anhang) 178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1538
Abbildung (Anhang) 179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Periphere Neuropathie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN....	1538
Abbildung (Anhang) 180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Parästhesie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1538
Abbildung (Anhang) 181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ischialgie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1539
Abbildung (Anhang) 182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Somnolenz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1539
Abbildung (Anhang) 183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Synkope, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1539
Abbildung (Anhang) 184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Transitorische ischämische Attacke, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1540
Abbildung (Anhang) 185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Tremor, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1540
Abbildung (Anhang) 186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Angst, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1540
Abbildung (Anhang) 187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Depressive Verstimmung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1541
Abbildung (Anhang) 188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Depression, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1541
Abbildung (Anhang) 189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schlaflosigkeit, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1541
Abbildung (Anhang) 190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1542
Abbildung (Anhang) 191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Blasenspasmus, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1542
Abbildung (Anhang) 192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Chronische Nierenerkrankung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1542

Abbildung (Anhang) 193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dysurie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1543
Abbildung (Anhang) 194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Symptome der unteren Harnwege, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1543
Abbildung (Anhang) 195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nephrolithiasis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1543
Abbildung (Anhang) 196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nierenzyste, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1544
Abbildung (Anhang) 197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nierenversagen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1544
Abbildung (Anhang) 198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1544
Abbildung (Anhang) 199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Harninkontinenz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1545
Abbildung (Anhang) 200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Harnwegsobstruktion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1545
Abbildung (Anhang) 201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gynäkomastie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1545
Abbildung (Anhang) 202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Beckenschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1546
Abbildung (Anhang) 203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1546
Abbildung (Anhang) 204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Husten, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1546
Abbildung (Anhang) 205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dyspnoe, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1547
Abbildung (Anhang) 206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Belastungsdyspnoe, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1547
Abbildung (Anhang) 207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Epistaxis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1547
Abbildung (Anhang) 208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nasenverstopfung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1548
Abbildung (Anhang) 209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen im Oropharynx, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1548
Abbildung (Anhang) 210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Pleuraerguss, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1548
Abbildung (Anhang) 211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Husten mit Auswurf, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1549
Abbildung (Anhang) 212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lungenembolie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1549
Abbildung (Anhang) 213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Allergische Rhinitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1549
Abbildung (Anhang) 214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rhinorrhoe, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1550
Abbildung (Anhang) 215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schlafapnoe-Syndrom, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1550

Abbildung (Anhang) 216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Keratosi actinica, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1550
Abbildung (Anhang) 217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kontaktdermatitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1551
Abbildung (Anhang) 218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Trockene Haut, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1551
Abbildung (Anhang) 219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ekzem, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1551
Abbildung (Anhang) 220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erythem, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1552
Abbildung (Anhang) 221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperhidrose, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1552
Abbildung (Anhang) 222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Pruritus generalisiert, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1552
Abbildung (Anhang) 223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Psoriasis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1553
Abbildung (Anhang) 224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Makulöser Ausschlag, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1553
Abbildung (Anhang) 225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ausschlag mit Juckreiz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN...	1553
Abbildung (Anhang) 226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hautläsion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1554
Abbildung (Anhang) 227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hautulkus, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1554
Abbildung (Anhang) 228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Urtikaria, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1554
Abbildung (Anhang) 229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hämatom, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1555
Abbildung (Anhang) 230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypertonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1555
Abbildung (Anhang) 231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypotonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1555
Abbildung (Anhang) 232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1556
Abbildung (Anhang) 233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Pneumonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1556
Abbildung (Anhang) 234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Sepsis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1556
Abbildung (Anhang) 235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1557
Abbildung (Anhang) 236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Sturz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1557
Abbildung (Anhang) 237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1557
Abbildung (Anhang) 238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Hämaturie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1558
Abbildung (Anhang) 239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Hydronephrose, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.	1558

Abbildung (Anhang) 240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Nierenversagen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.	1558
Abbildung (Anhang) 241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Harnwegsobstruktion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1559
Abbildung (Anhang) 242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Anämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1559
Abbildung (Anhang) 243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1559
Abbildung (Anhang) 244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Katarakt, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1560
Abbildung (Anhang) 245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Diarrhö, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1560
Abbildung (Anhang) 246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Pneumonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1560
Abbildung (Anhang) 247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Sepsis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1561
Abbildung (Anhang) 248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1561
Abbildung (Anhang) 249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Sturz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1561
Abbildung (Anhang) 250: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Gewicht erniedrigt, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1562
Abbildung (Anhang) 251: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Hyperkaliämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1562
Abbildung (Anhang) 252: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Rückenschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1562
Abbildung (Anhang) 253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Synkope, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1563
Abbildung (Anhang) 254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1563
Abbildung (Anhang) 255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Hämaturie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1563
Abbildung (Anhang) 256: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Lungenembolie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN.....	1564
Abbildung (Anhang) 257: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Ausschlag, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1564
Abbildung (Anhang) 258: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Ausschlag makulo-papulös, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1564
Abbildung (Anhang) 259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Hypertonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1565
Abbildung (Anhang) 260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Lymphadenopathie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1565
Abbildung (Anhang) 261: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Herz- und Atemstillstand, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1565
Abbildung (Anhang) 262: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1566

Abbildung (Anhang) 263: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Diarrhö, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1566
Abbildung (Anhang) 264: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Ermüdung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1566
Abbildung (Anhang) 265: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Gewicht erniedrigt, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1567
Abbildung (Anhang) 266: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Schwindelgefühl, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1567
Abbildung (Anhang) 267: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Nierenversagen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1567
Abbildung (Anhang) 268: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Dyspnoe, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1568
Abbildung (Anhang) 269: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Hypertonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN	1568

Dieser Anhang enthält die Kaplan-Meier Kurven der nicht-signifikanten Bevorzugten Begriffe und System-Organ-Klassen für die Studie SPARTAN

SPARTAN – 3. Datenschnitt

1. System-Organ-Klasse

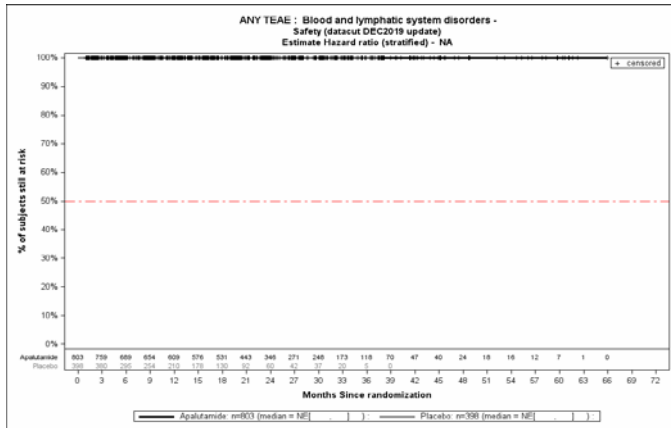


Abbildung (Anhang) 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

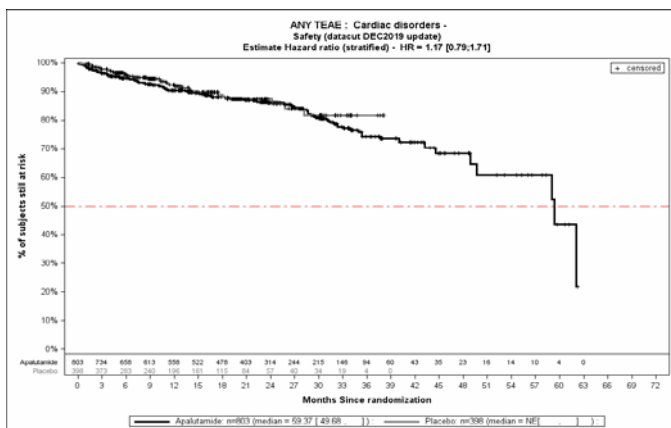


Abbildung (Anhang) 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

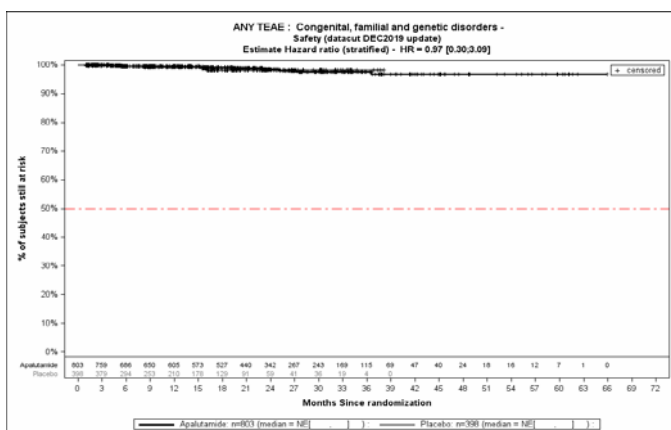


Abbildung (Anhang) 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

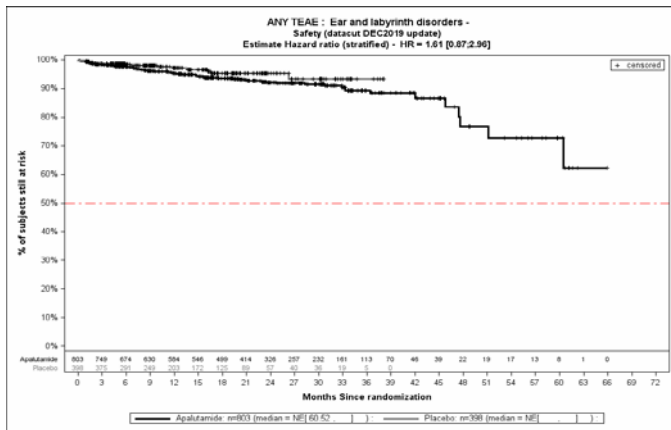


Abbildung (Anhang) 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

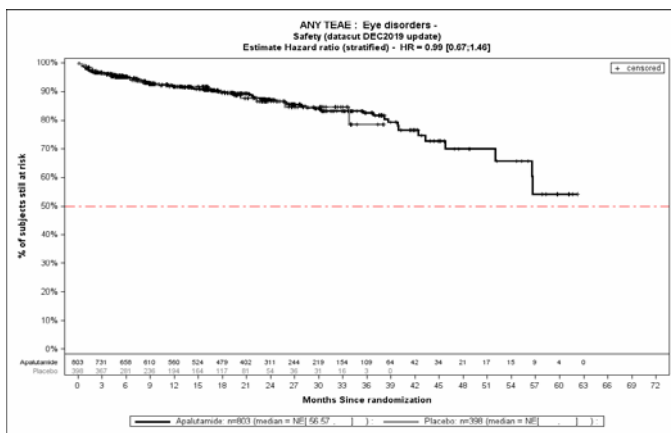


Abbildung (Anhang) 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

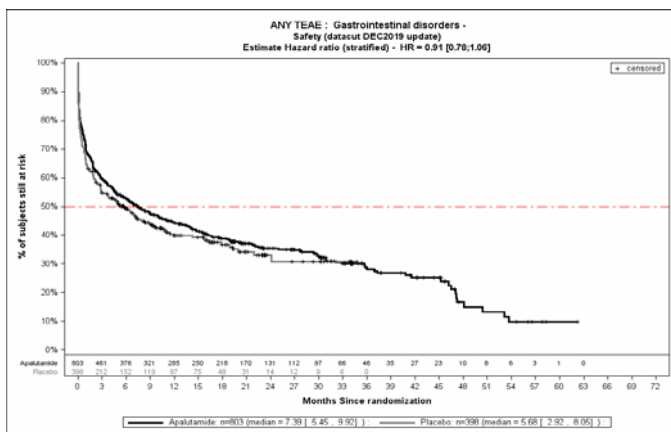


Abbildung (Anhang) 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

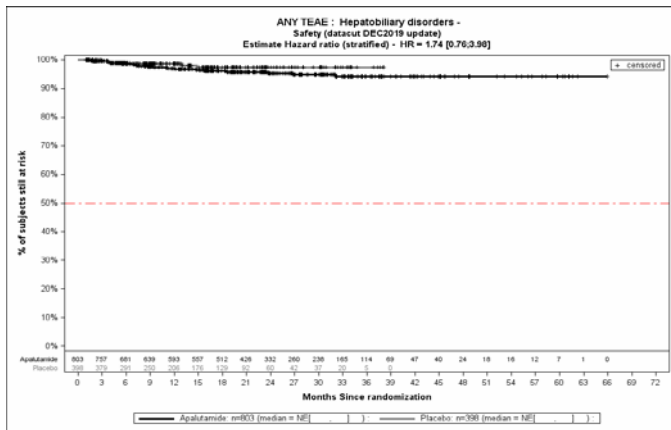


Abbildung (Anhang) 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

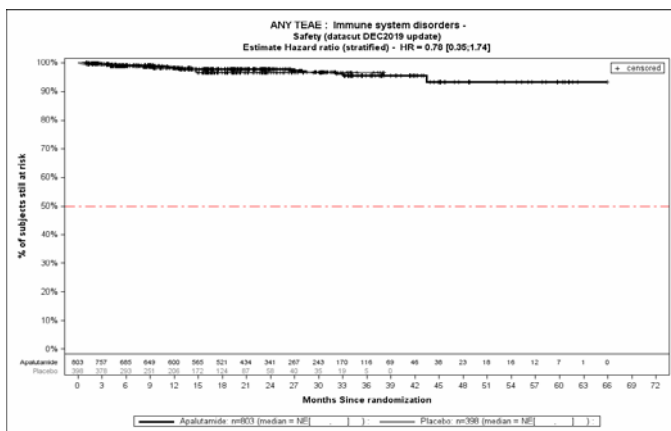


Abbildung (Anhang) 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Immunsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

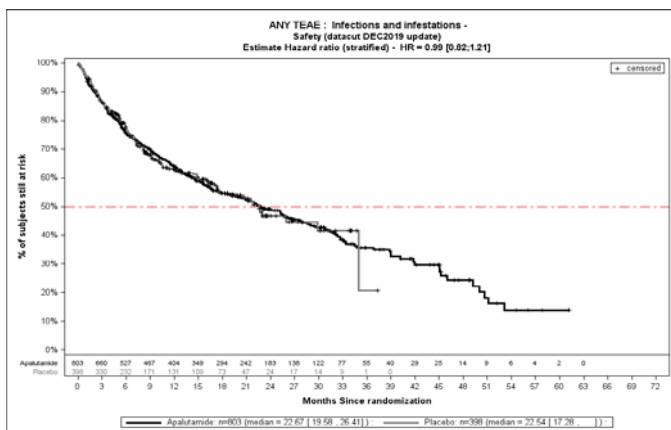


Abbildung (Anhang) 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

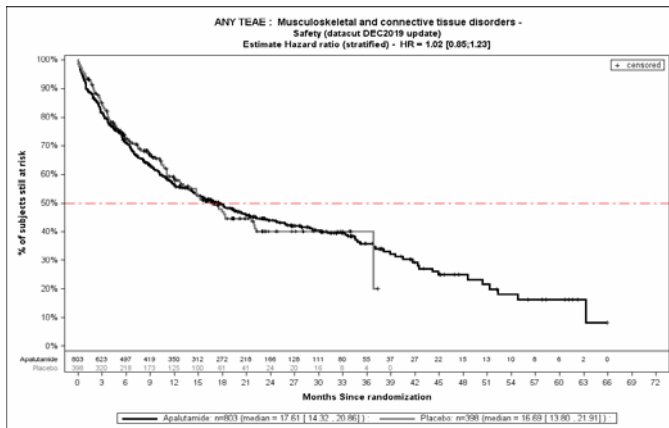


Abbildung (Anhang) 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

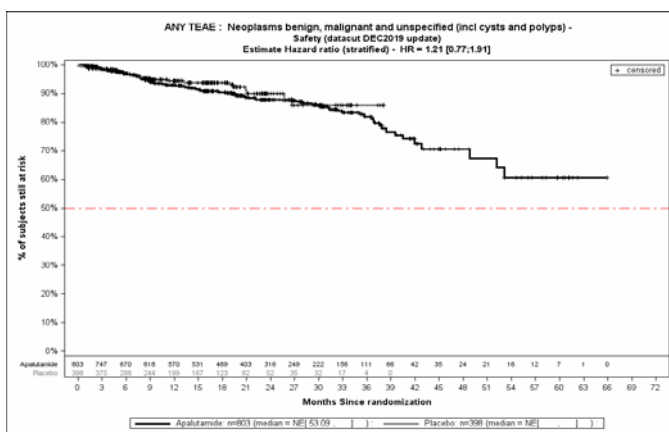


Abbildung (Anhang) 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

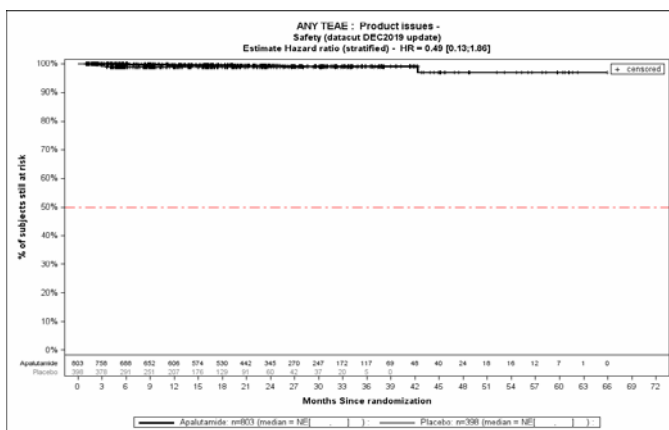


Abbildung (Anhang) 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Produktprobleme, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

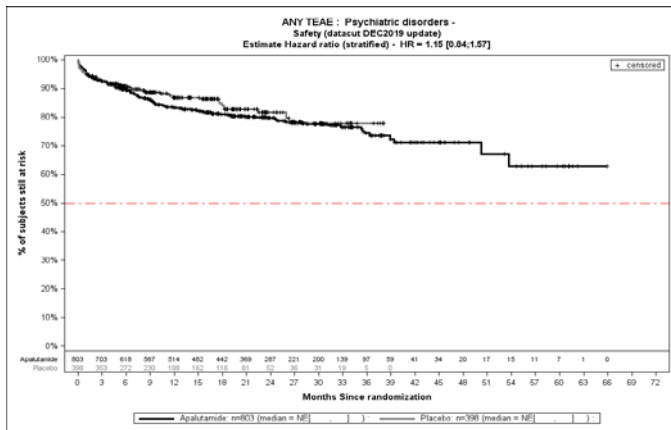


Abbildung (Anhang) 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

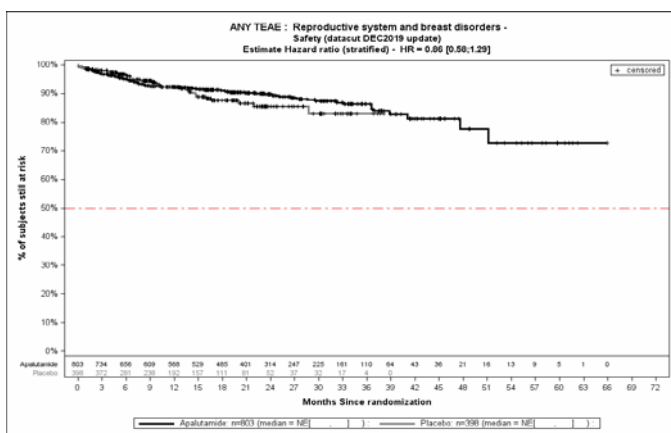


Abbildung (Anhang) 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

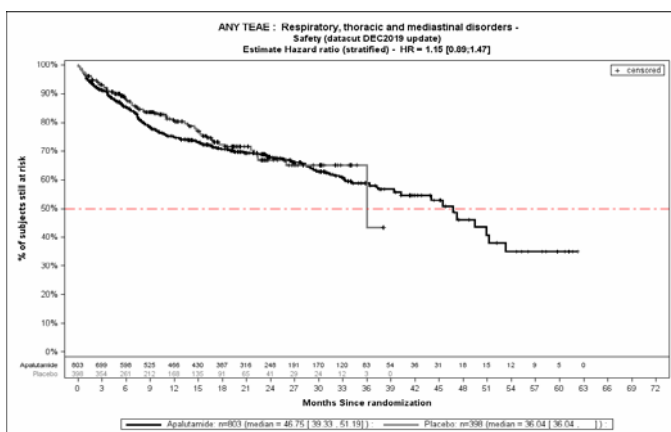


Abbildung (Anhang) 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

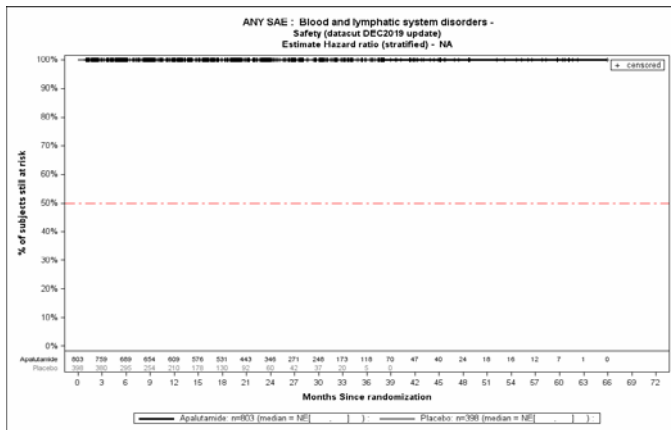


Abbildung (Anhang) 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

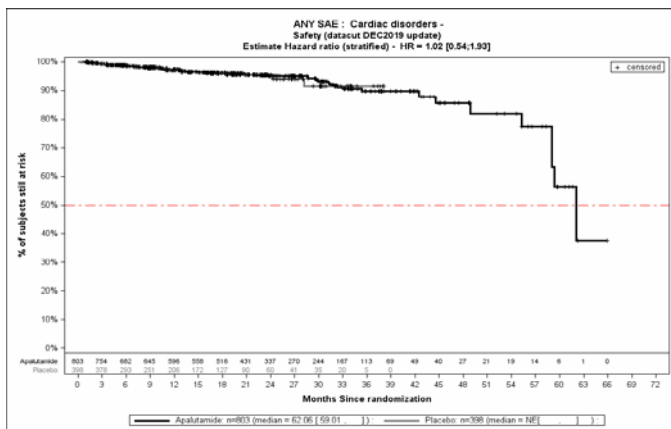


Abbildung (Anhang) 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

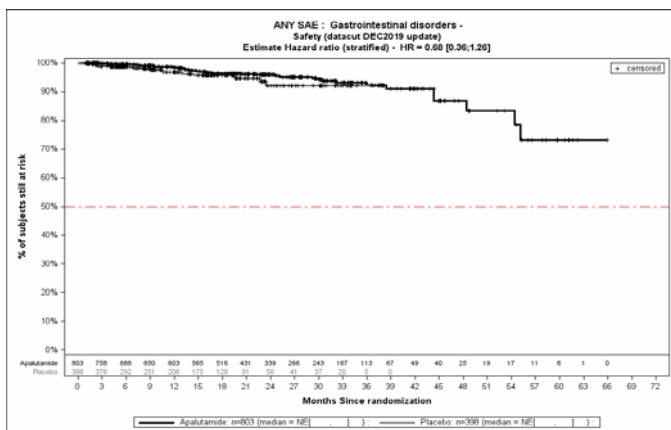


Abbildung (Anhang) 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

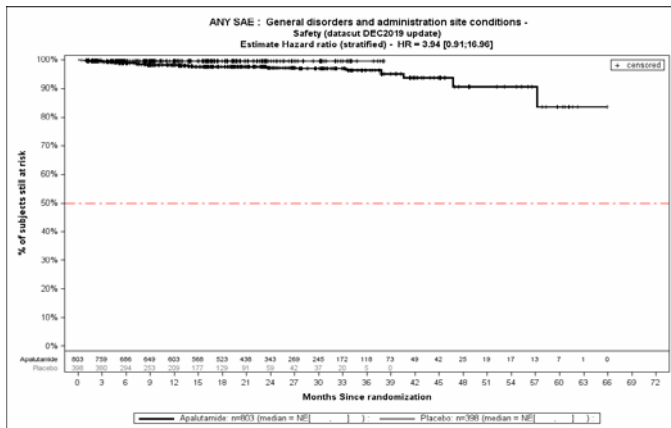


Abbildung (Anhang) 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

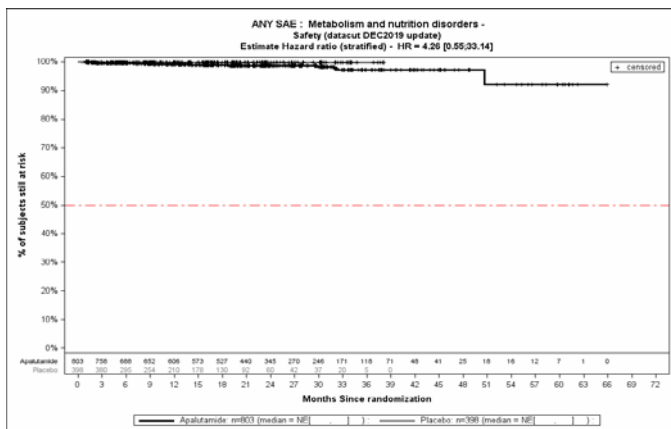


Abbildung (Anhang) 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

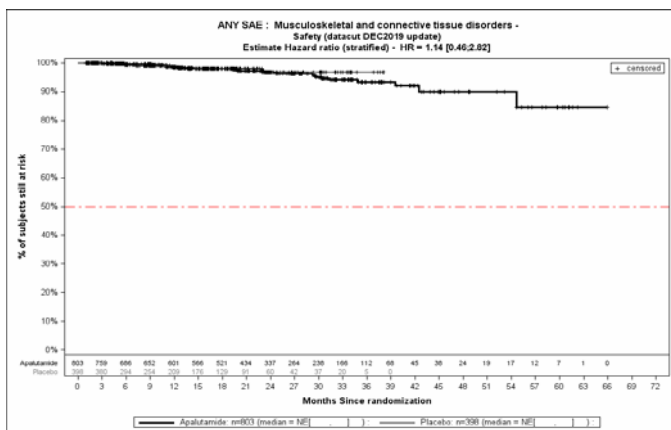


Abbildung (Anhang) 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

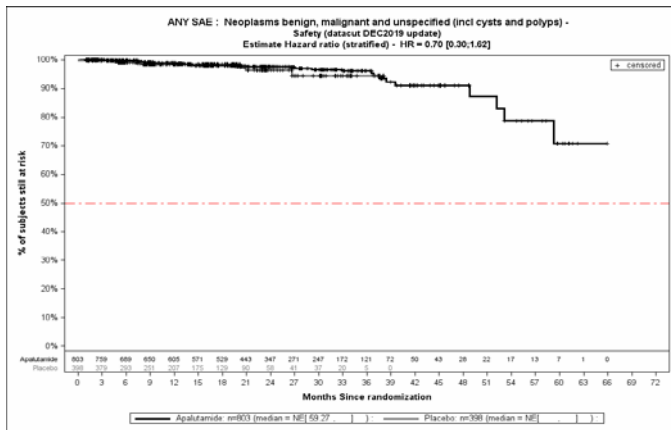


Abbildung (Anhang) 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

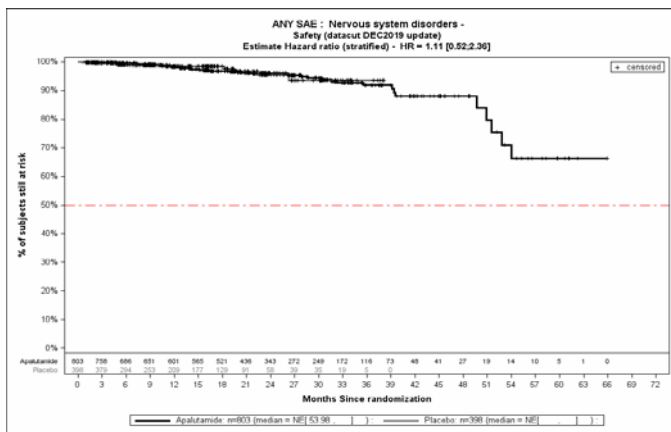


Abbildung (Anhang) 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

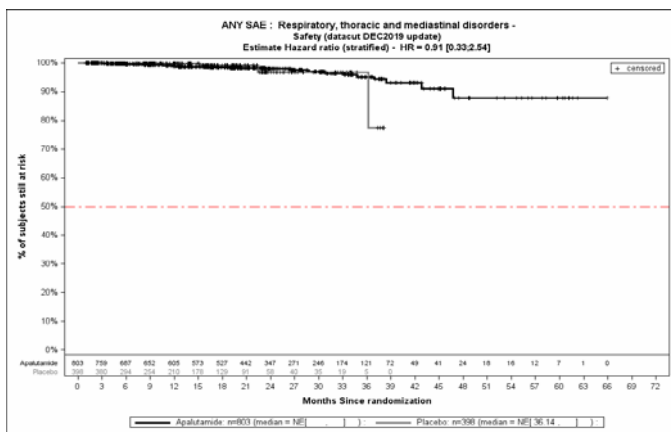


Abbildung (Anhang) 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

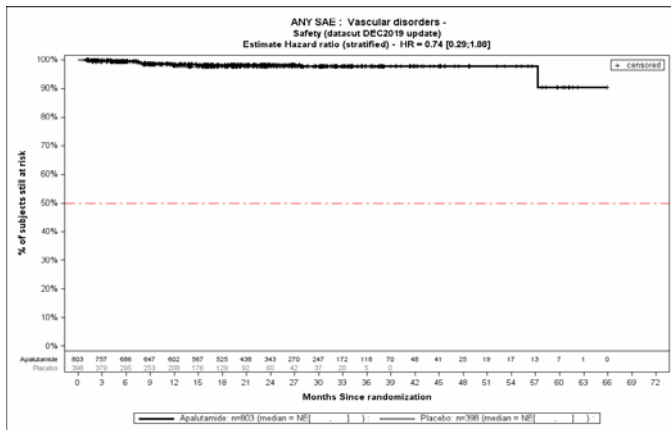


Abbildung (Anhang) 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

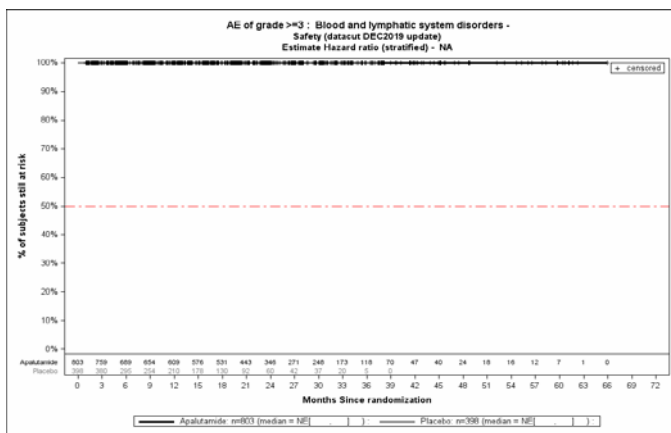


Abbildung (Anhang) 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

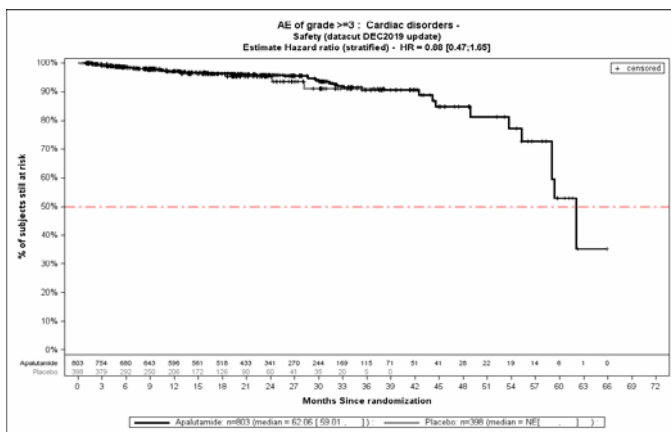


Abbildung (Anhang) 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

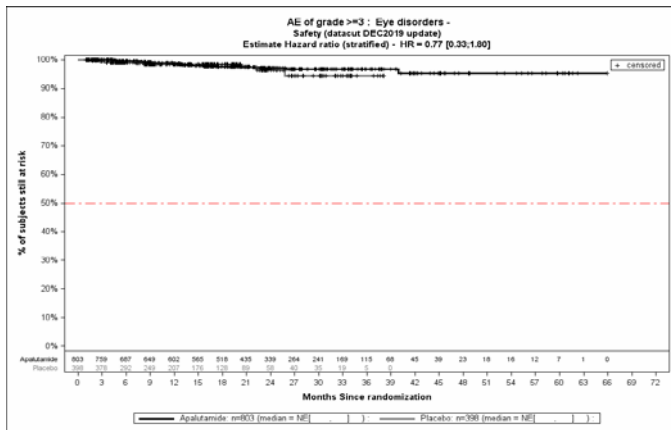


Abbildung (Anhang) 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

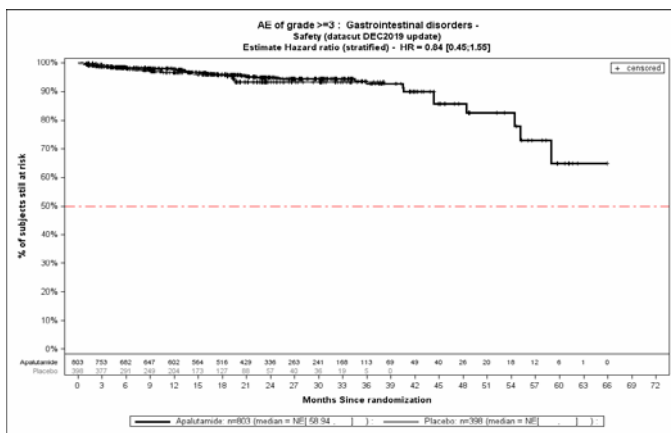


Abbildung (Anhang) 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

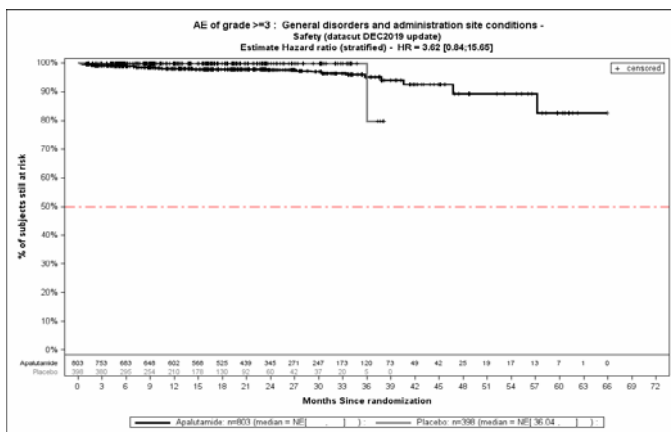


Abbildung (Anhang) 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

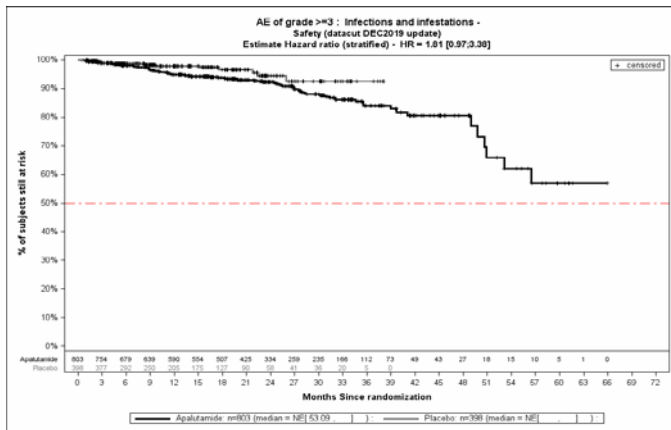


Abbildung (Anhang) 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

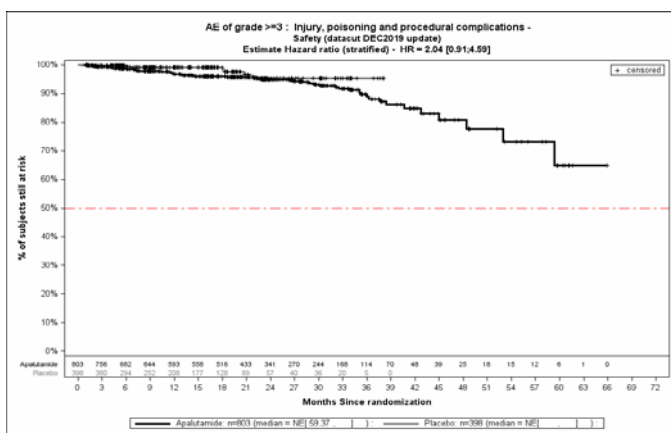


Abbildung (Anhang) 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

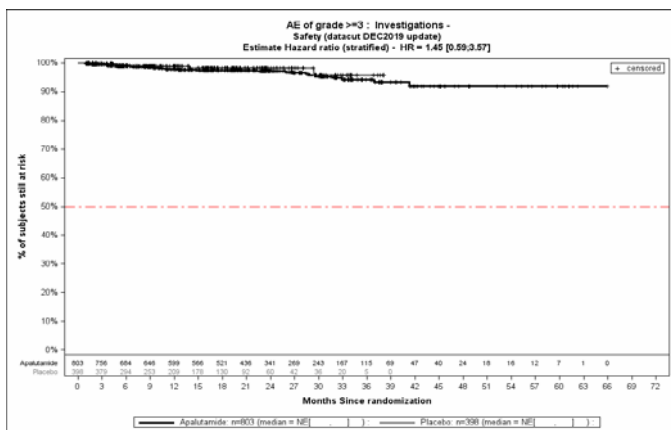


Abbildung (Anhang) 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

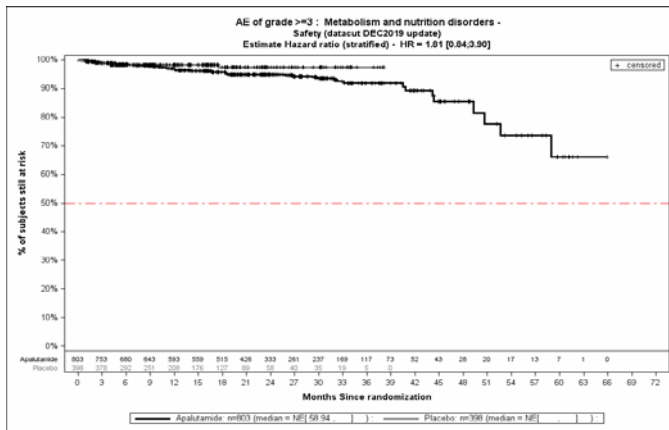


Abbildung (Anhang) 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

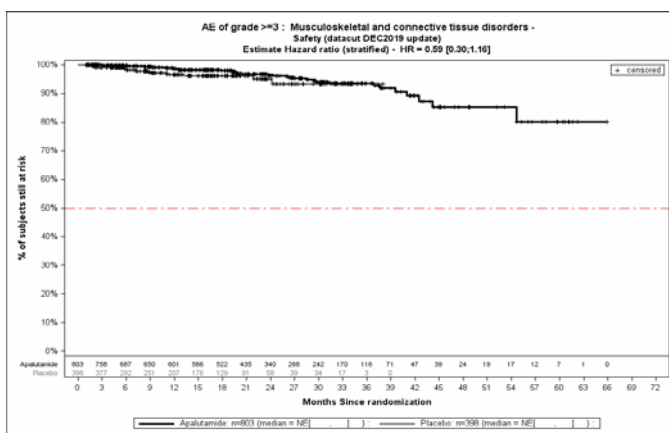


Abbildung (Anhang) 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

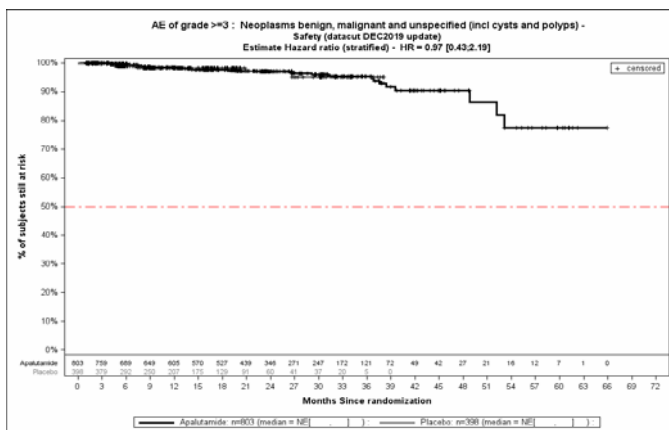


Abbildung (Anhang) 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

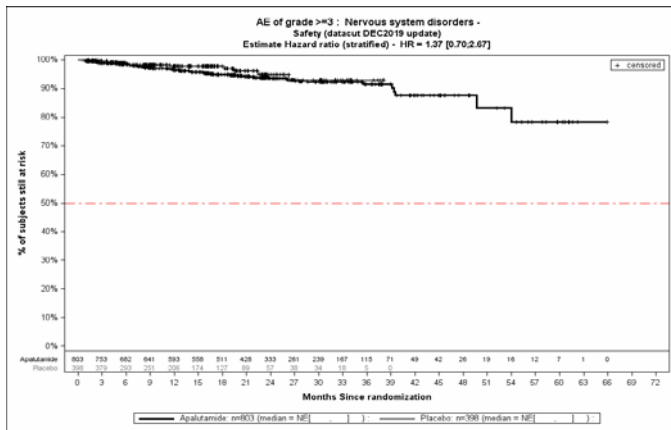


Abbildung (Anhang) 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

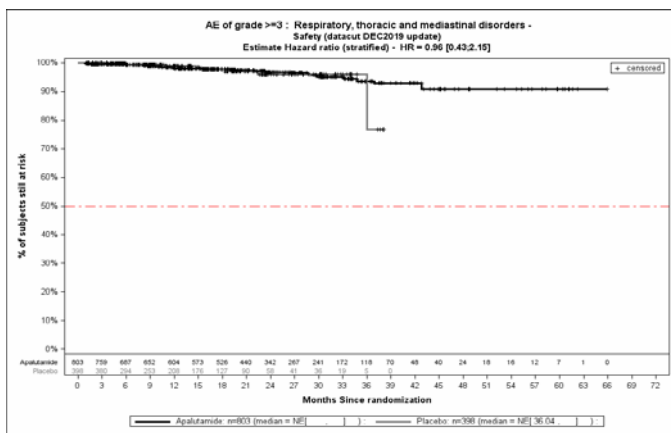


Abbildung (Anhang) 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

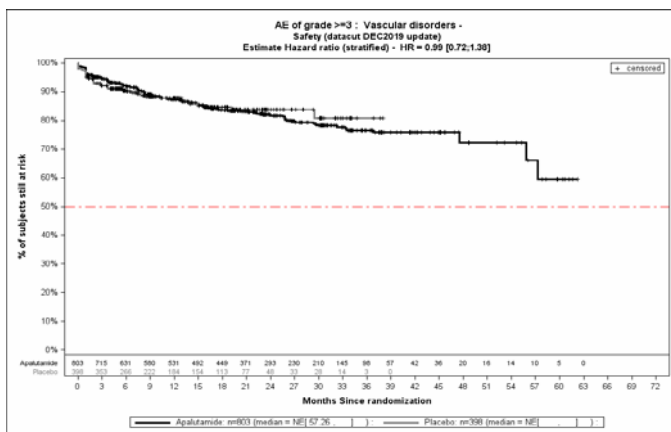


Abbildung (Anhang) 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

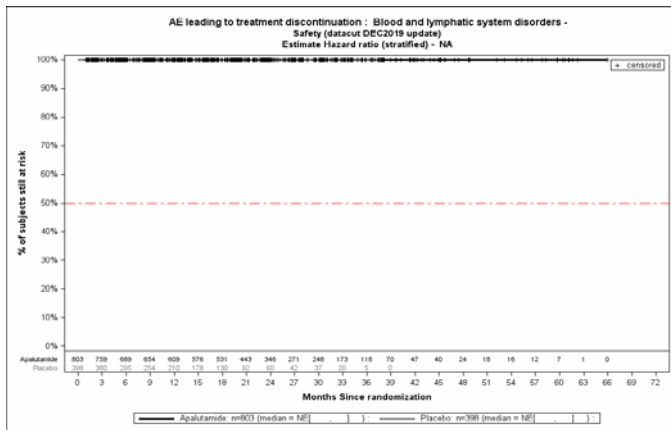


Abbildung (Anhang) 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

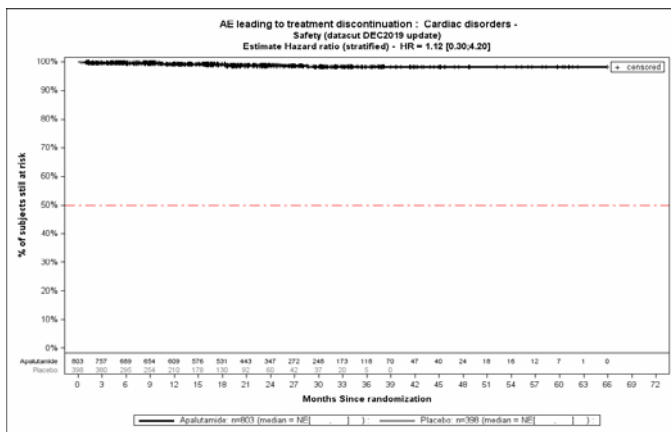


Abbildung (Anhang) 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

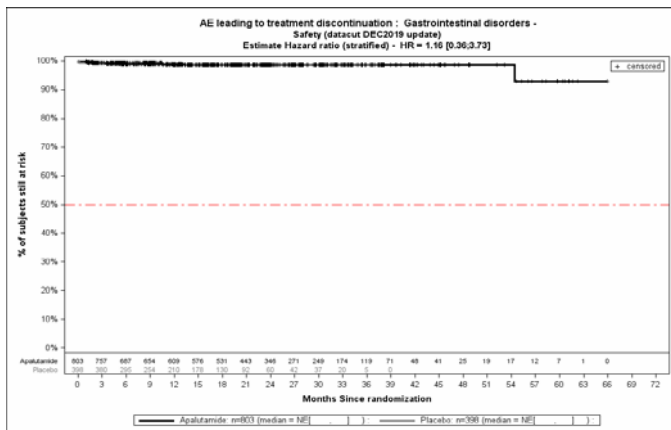


Abbildung (Anhang) 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

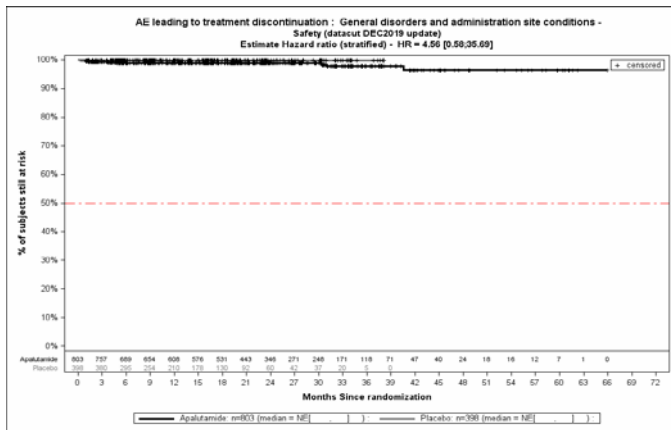


Abbildung (Anhang) 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

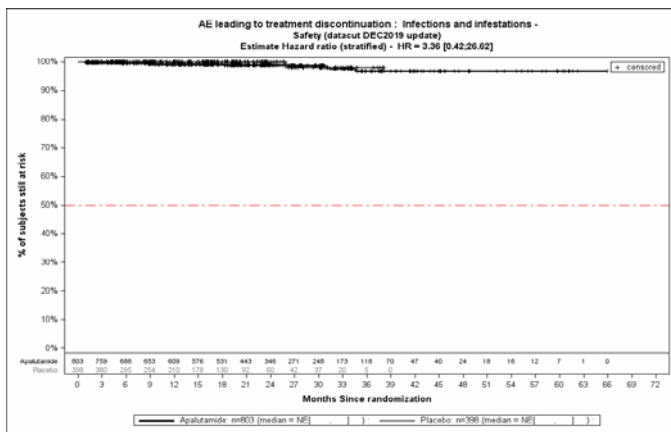


Abbildung (Anhang) 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

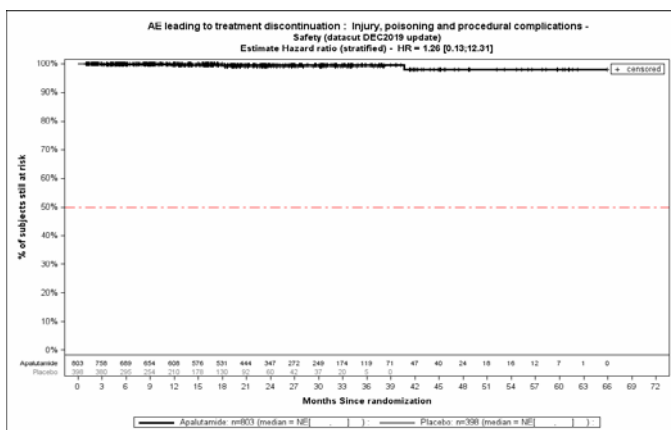


Abbildung (Anhang) 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

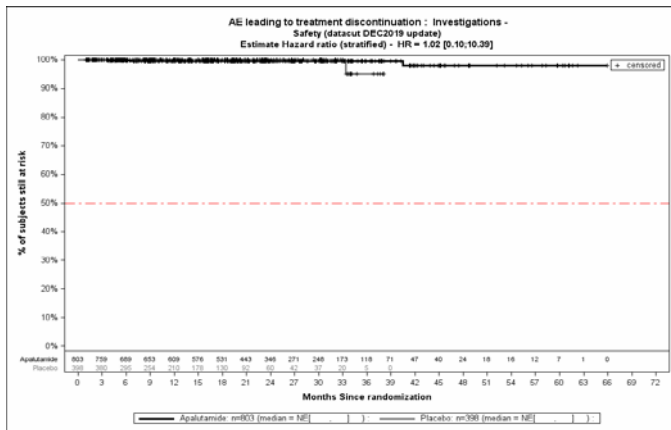


Abbildung (Anhang) 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Untersuchungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

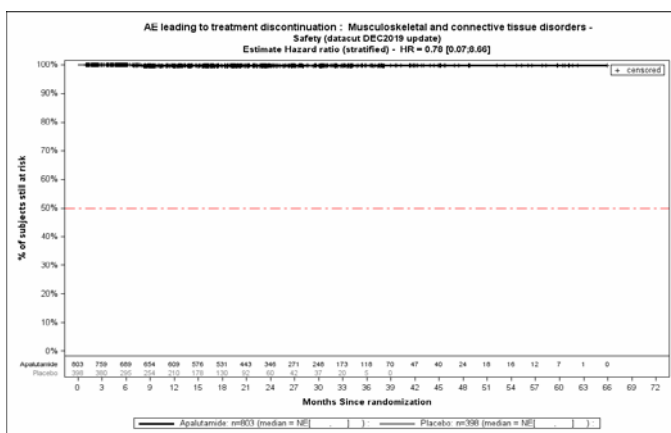


Abbildung (Anhang) 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

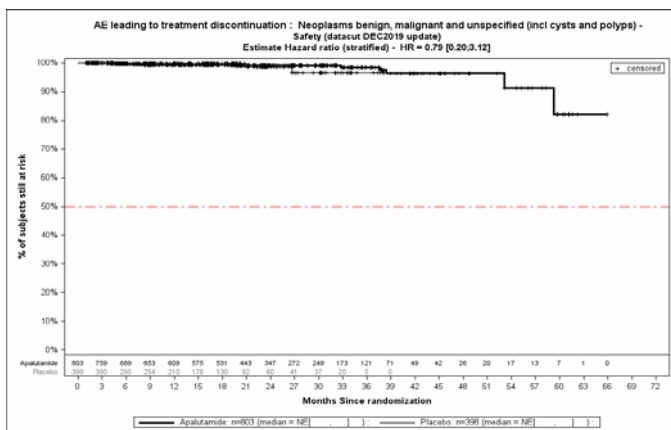


Abbildung (Anhang) 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

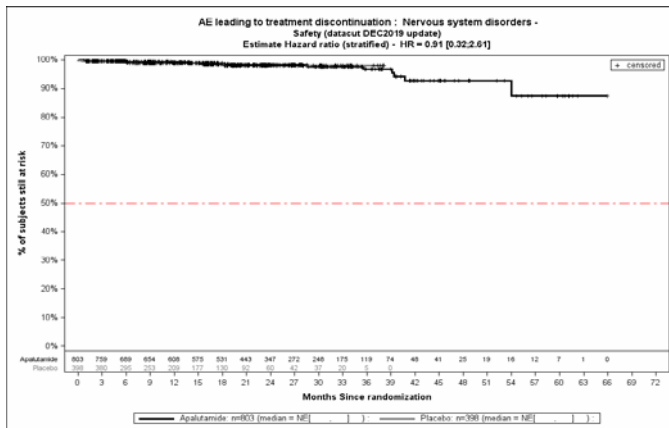


Abbildung (Anhang) 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

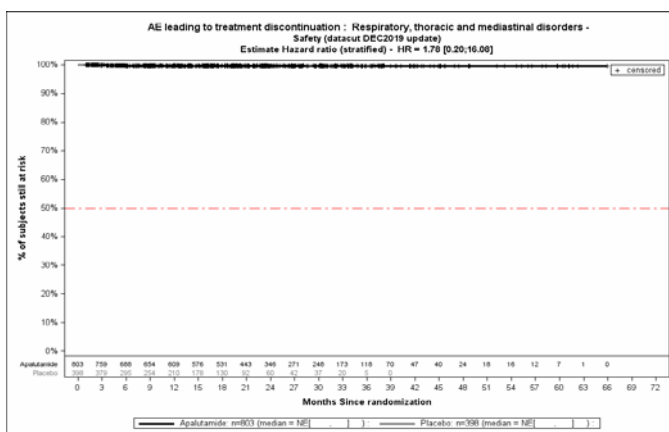


Abbildung (Anhang) 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

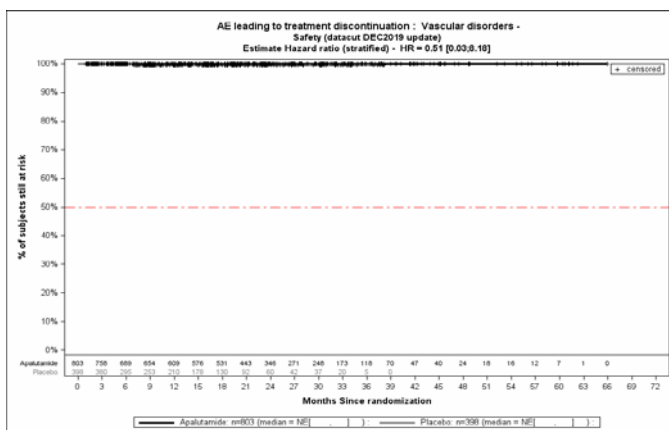


Abbildung (Anhang) 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

2. Bevorzugte Begriffe

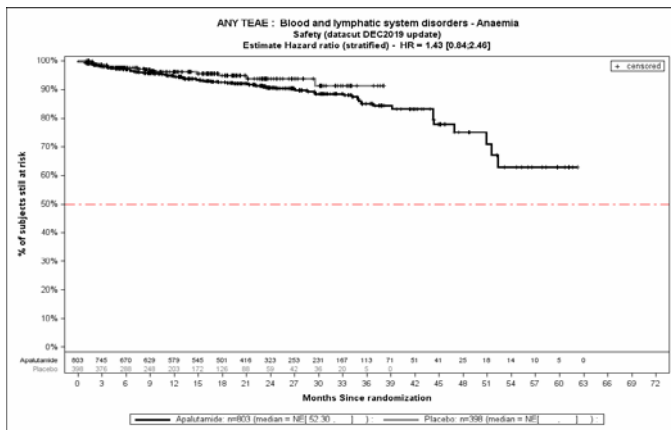


Abbildung (Anhang) 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Anämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

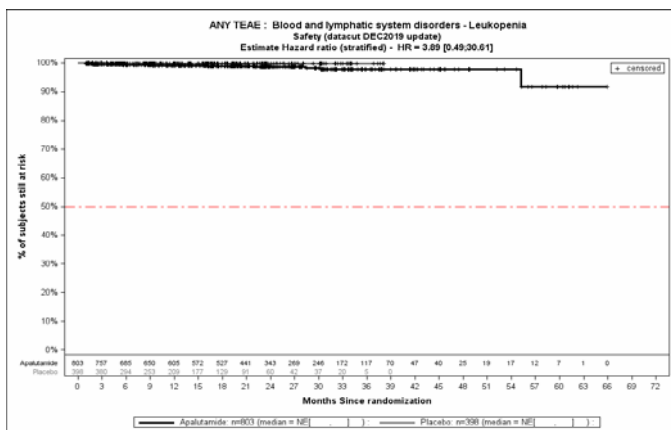


Abbildung (Anhang) 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Leukopenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

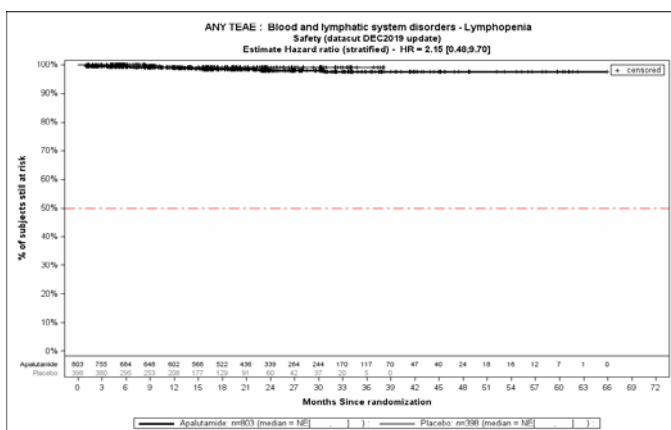


Abbildung (Anhang) 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lymphopenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

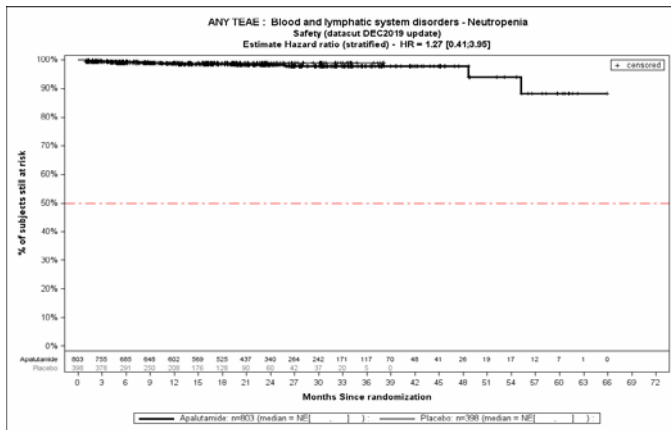


Abbildung (Anhang) 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Neutropenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

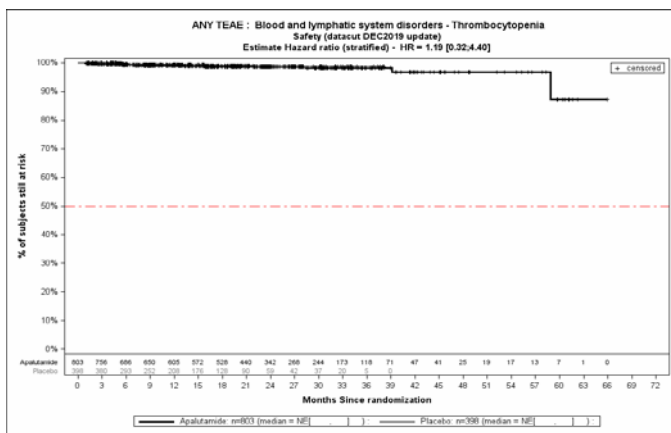


Abbildung (Anhang) 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

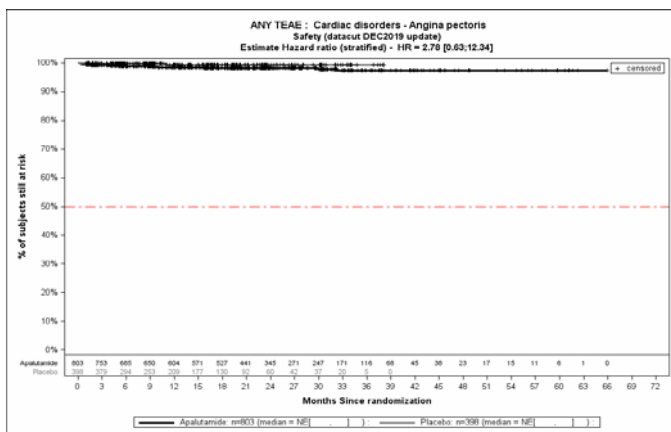


Abbildung (Anhang) 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Angina pectoris, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

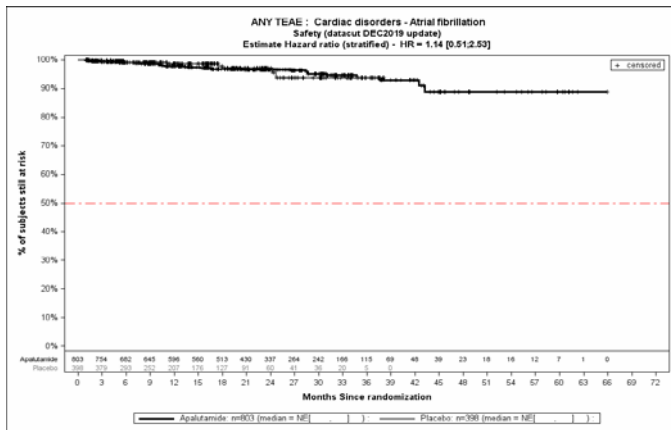


Abbildung (Anhang) 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

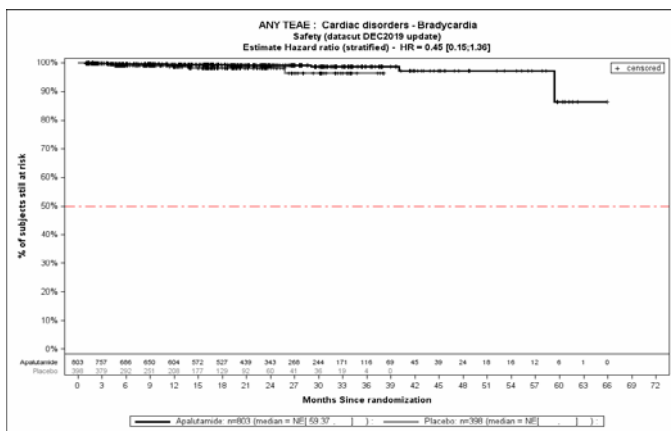


Abbildung (Anhang) 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bradykardie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

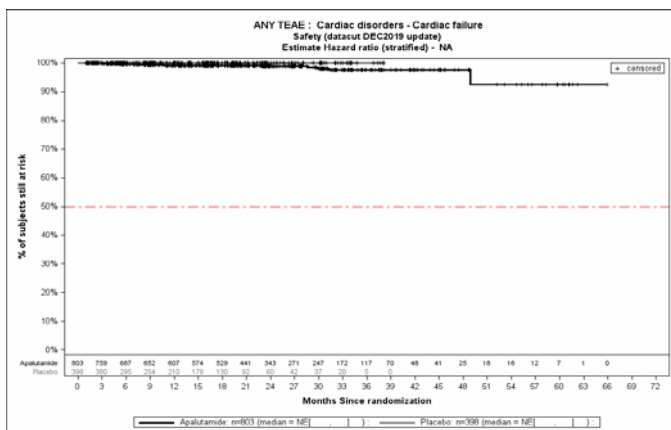


Abbildung (Anhang) 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

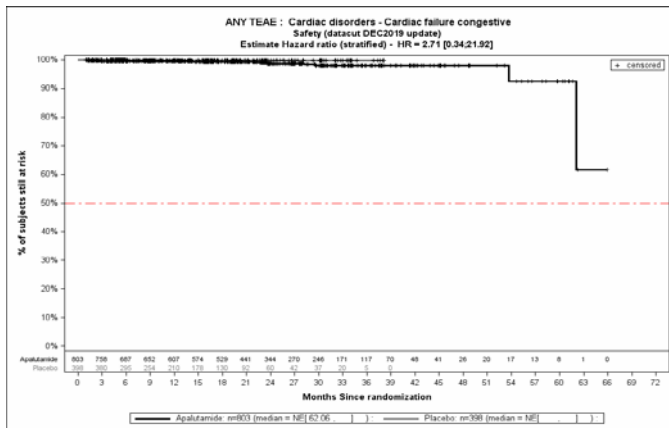


Abbildung (Anhang) 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Stauungsinsuffizienz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

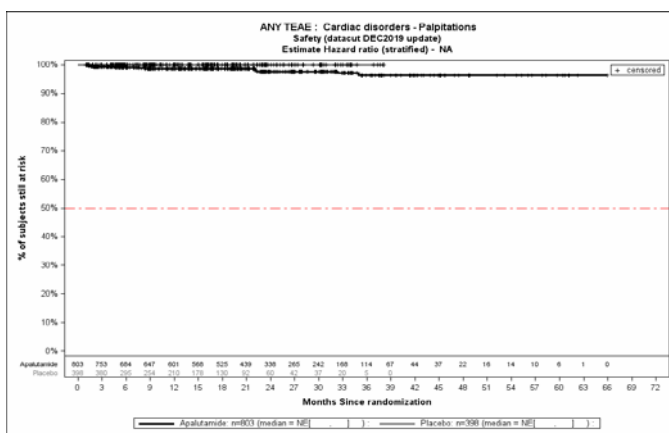


Abbildung (Anhang) 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Palpitationen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

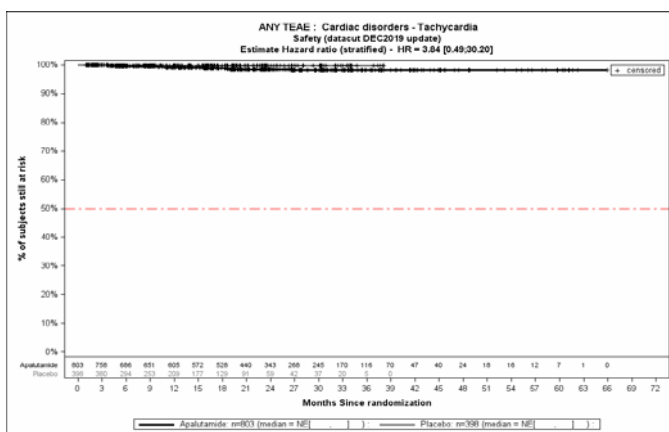


Abbildung (Anhang) 63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Tachykardie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

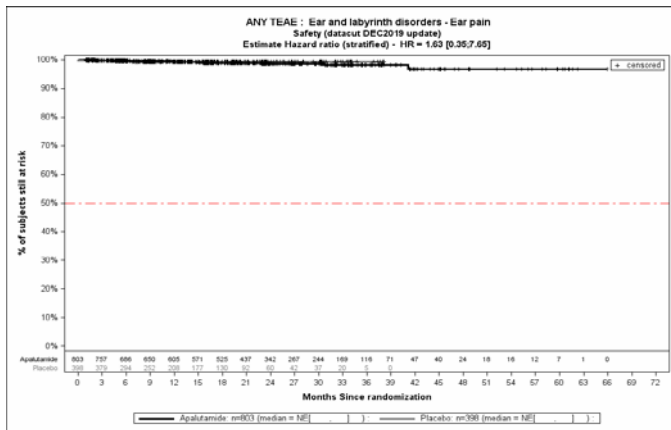


Abbildung (Anhang) 64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ohrschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

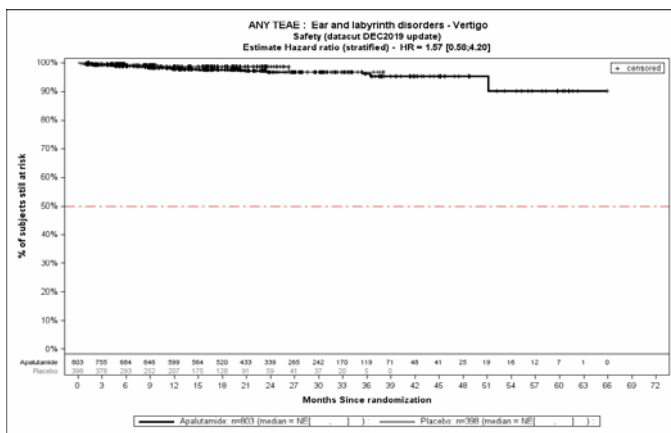


Abbildung (Anhang) 65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Vertigo, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

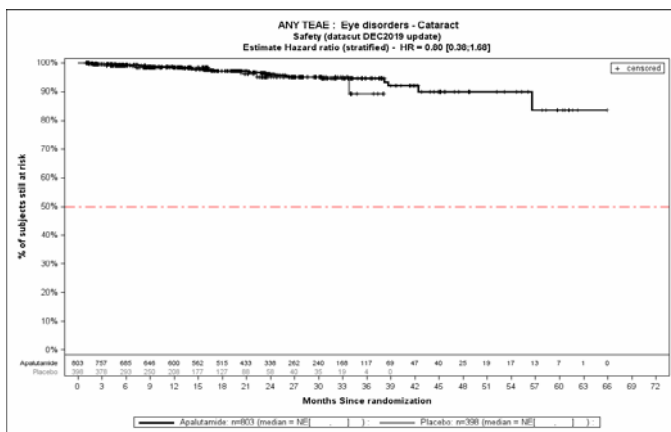


Abbildung (Anhang) 66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Katarakt, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

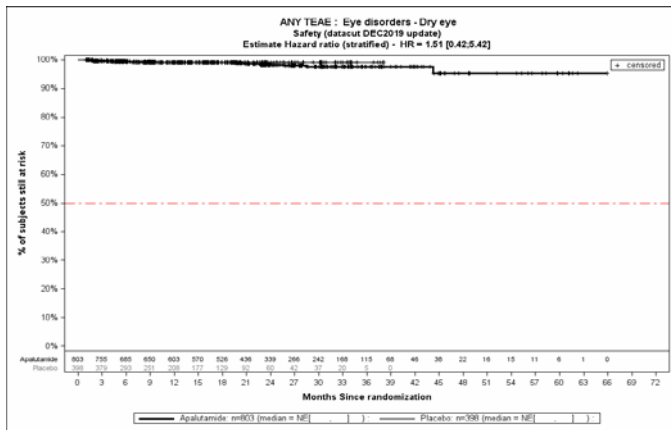


Abbildung (Anhang) 67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Trockenes Auge, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

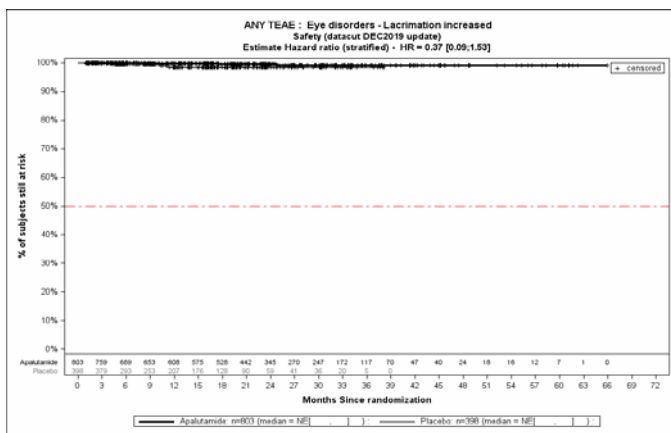


Abbildung (Anhang) 68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Tränensekretion verstärkt, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

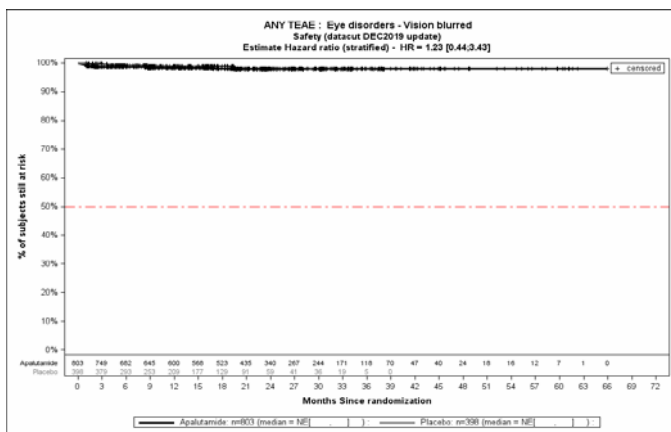


Abbildung (Anhang) 69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sehen verschwommen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

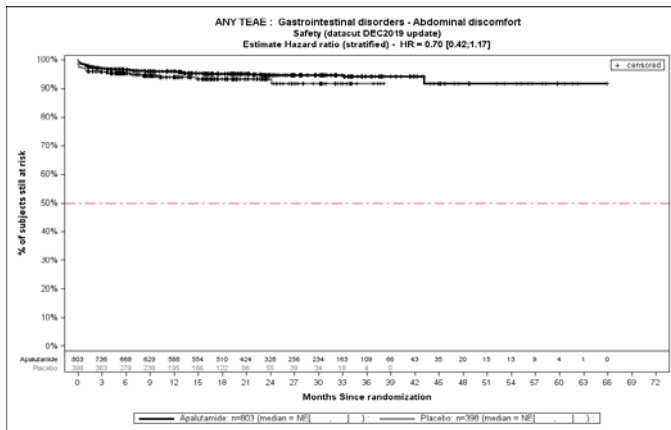


Abbildung (Anhang) 70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Abdominale Beschwerden, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

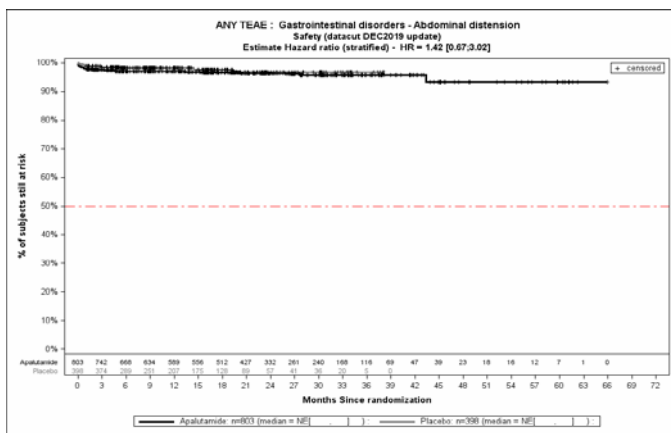


Abbildung (Anhang) 71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bauch aufgetrieben, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

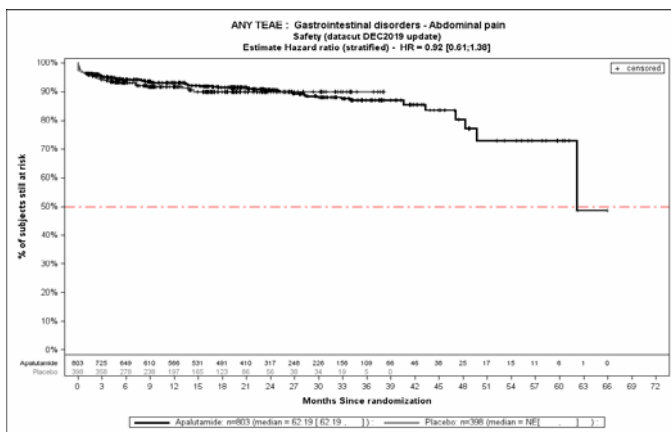


Abbildung (Anhang) 72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

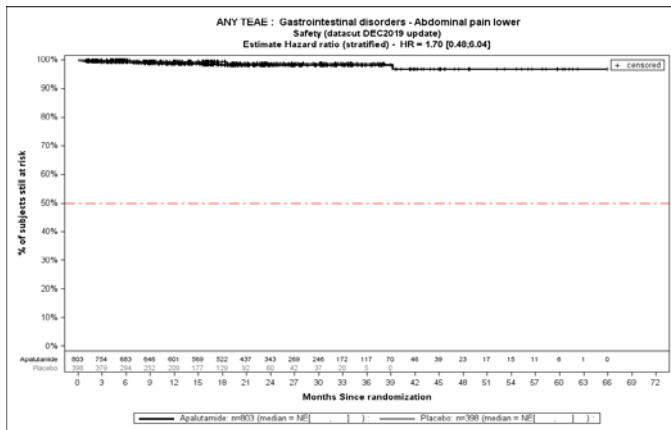


Abbildung (Anhang) 73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen Unterbauch, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

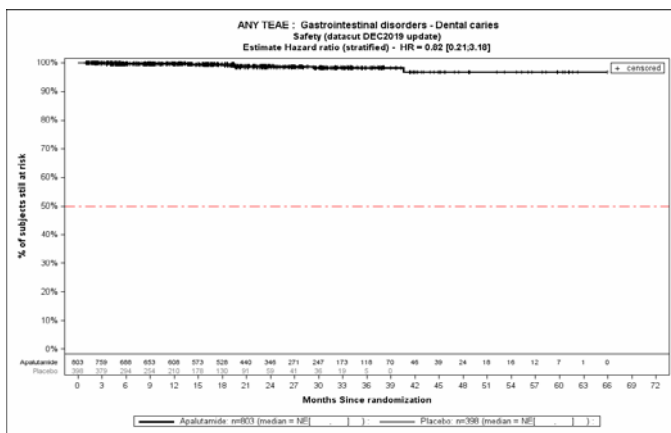


Abbildung (Anhang) 74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Karies, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

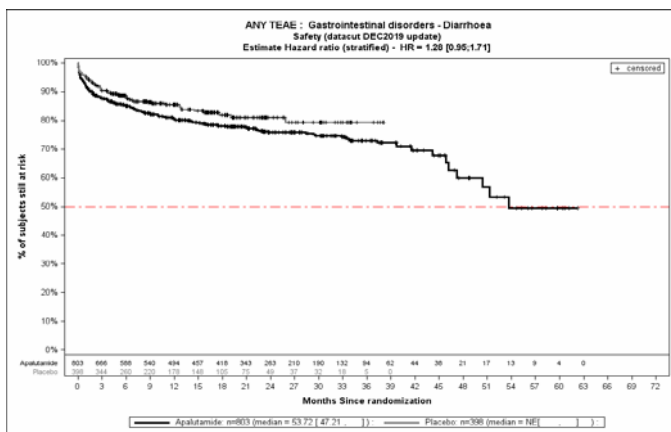


Abbildung (Anhang) 75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Diarrhö, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

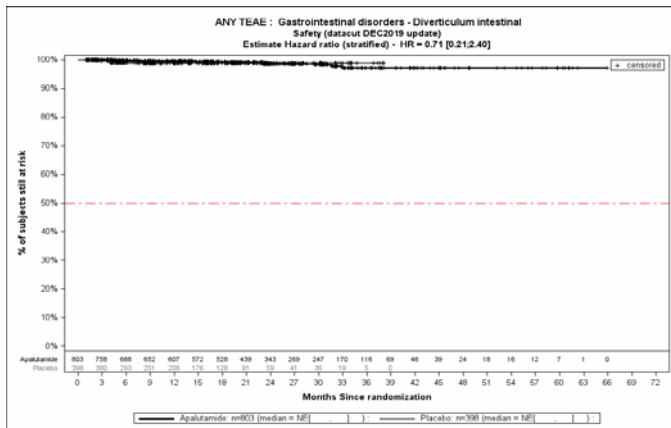


Abbildung (Anhang) 76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Darmdivertikel, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

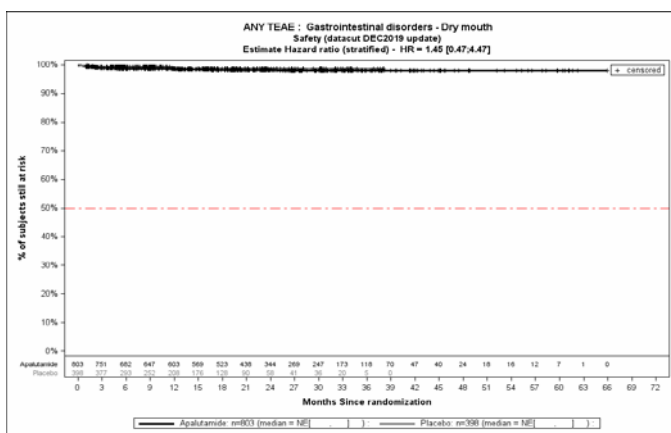


Abbildung (Anhang) 77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Mundtrockenheit, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

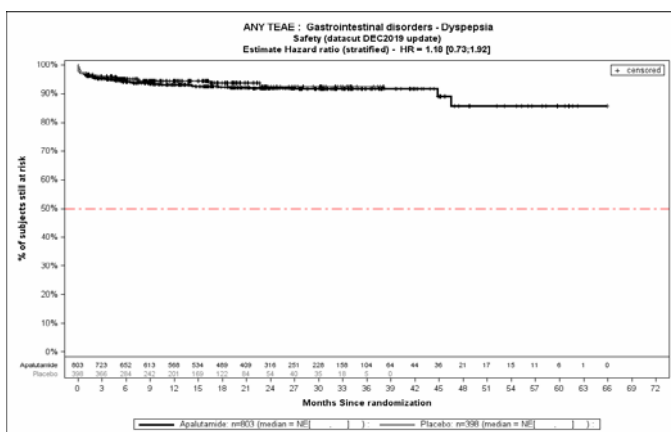


Abbildung (Anhang) 78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dyspepsie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

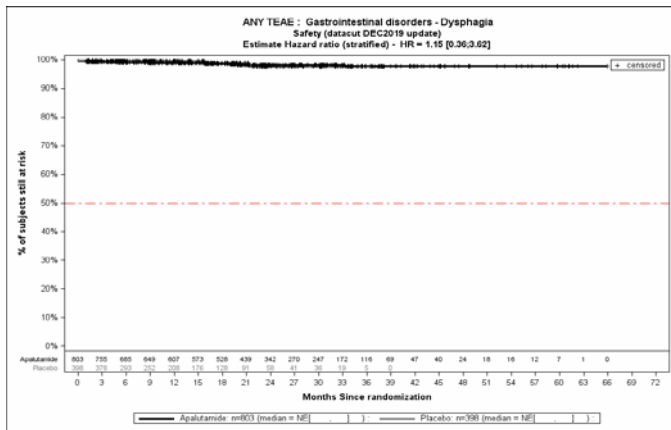


Abbildung (Anhang) 79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dysphagie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

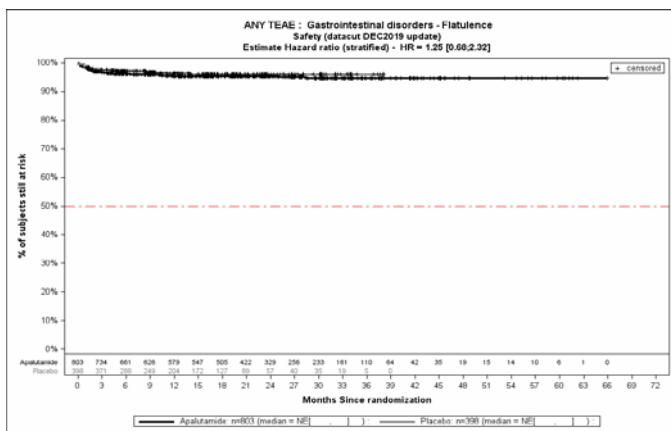


Abbildung (Anhang) 80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Flatulenz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

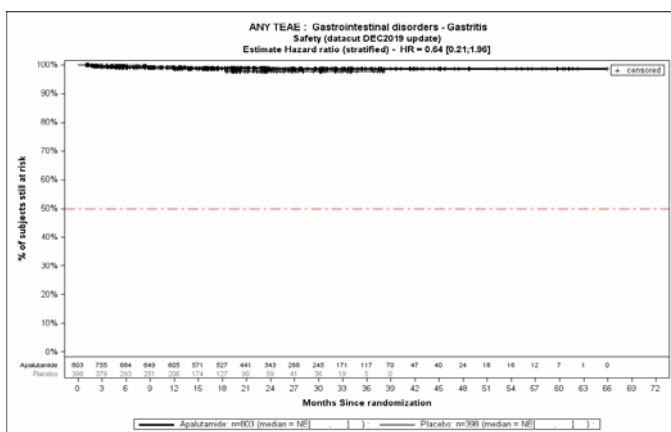


Abbildung (Anhang) 81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastritis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

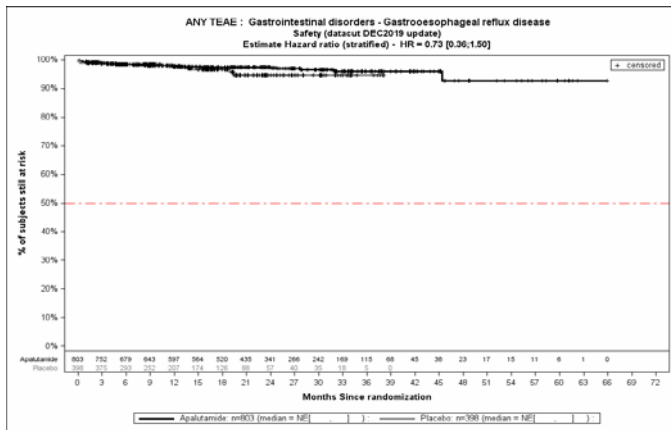


Abbildung (Anhang) 82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastroösophageale Refluxerkrankung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

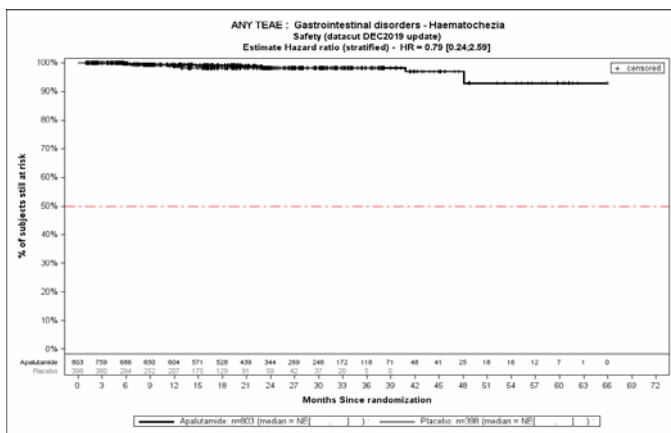


Abbildung (Anhang) 83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hämatochezie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

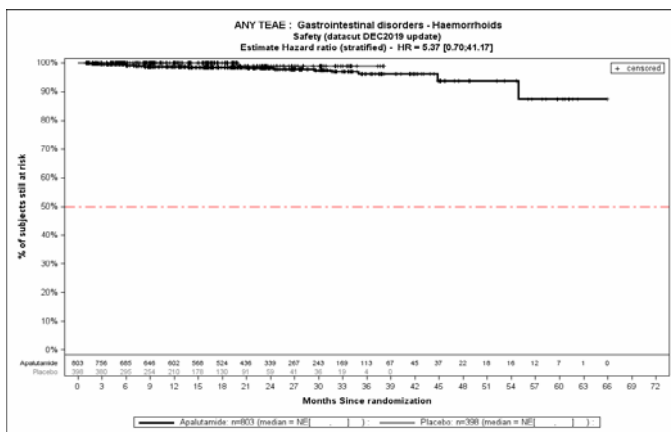


Abbildung (Anhang) 84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hämorrhoiden, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

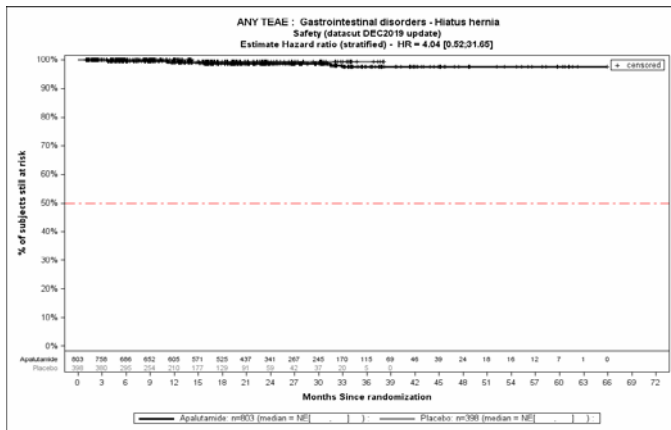


Abbildung (Anhang) 85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hiatushernie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

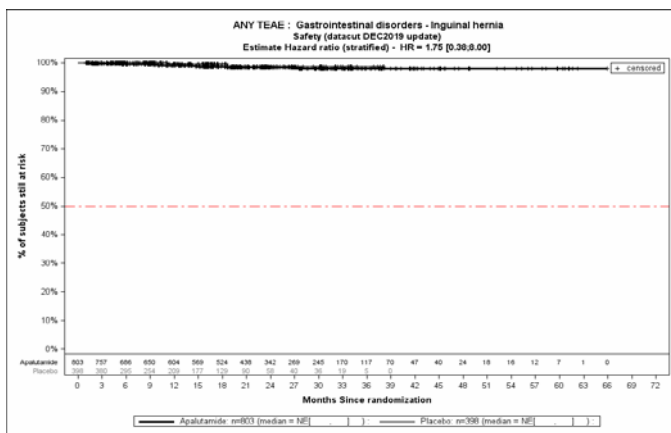


Abbildung (Anhang) 86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Leistenbruch, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

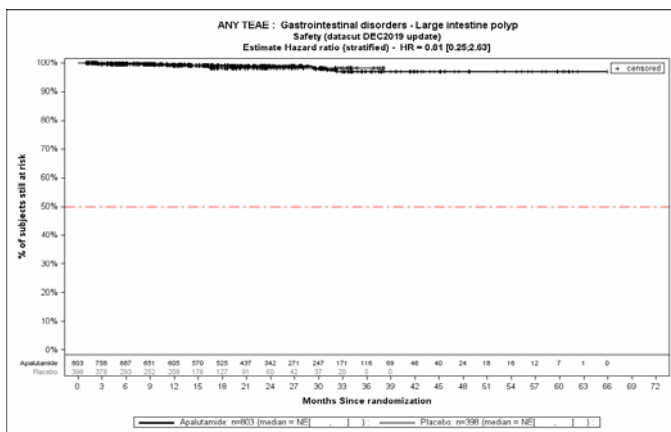


Abbildung (Anhang) 87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dickdarmpolyp, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

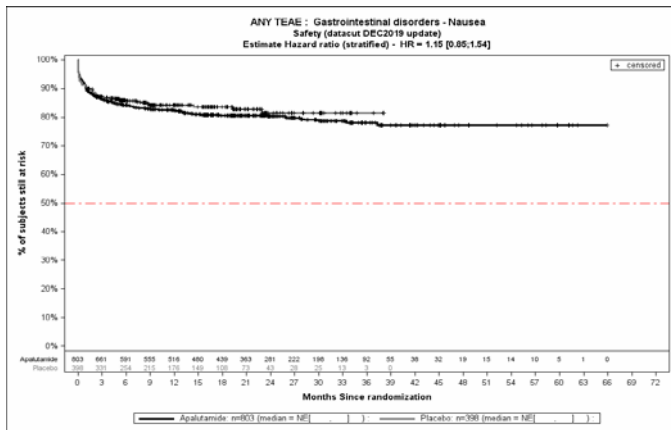


Abbildung (Anhang) 88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Übelkeit, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

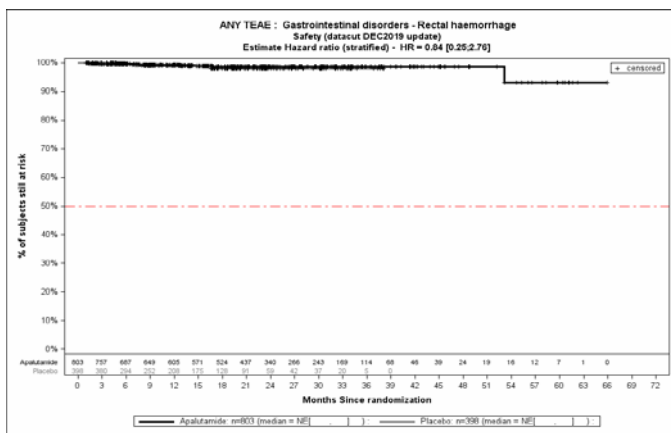


Abbildung (Anhang) 89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rektalblutung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

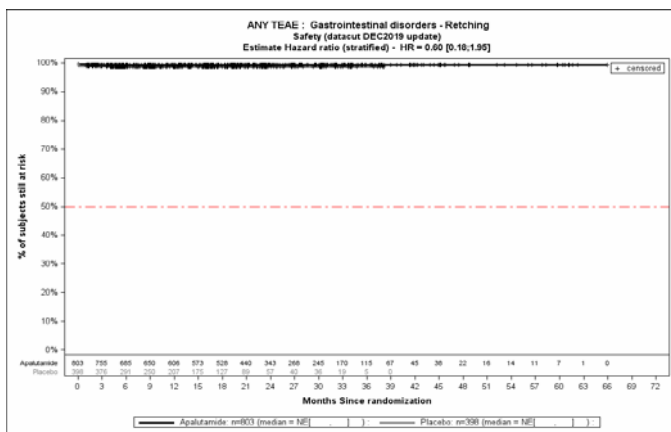


Abbildung (Anhang) 90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Brechreiz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

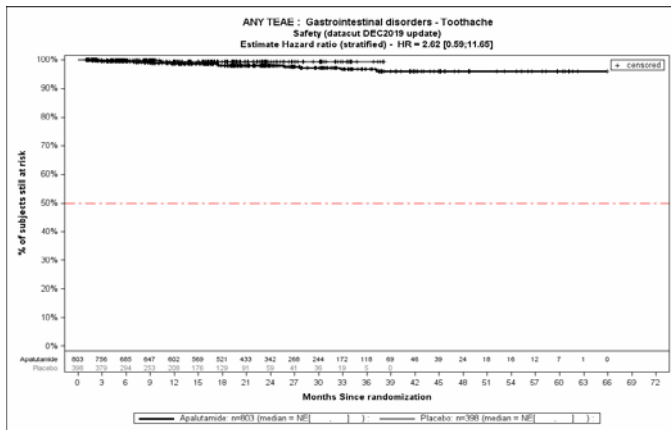


Abbildung (Anhang) 91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zahnschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

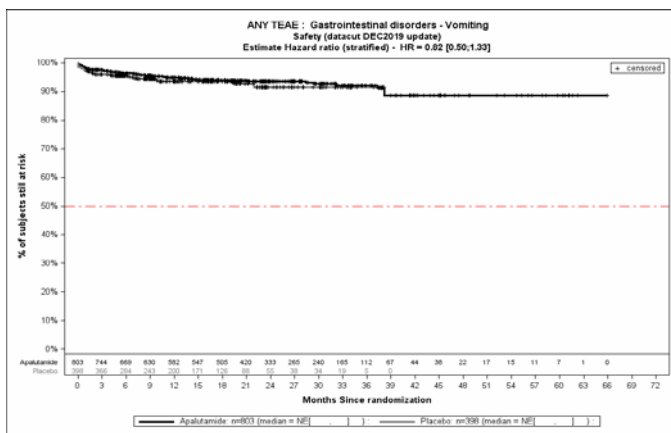


Abbildung (Anhang) 92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erbrechen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

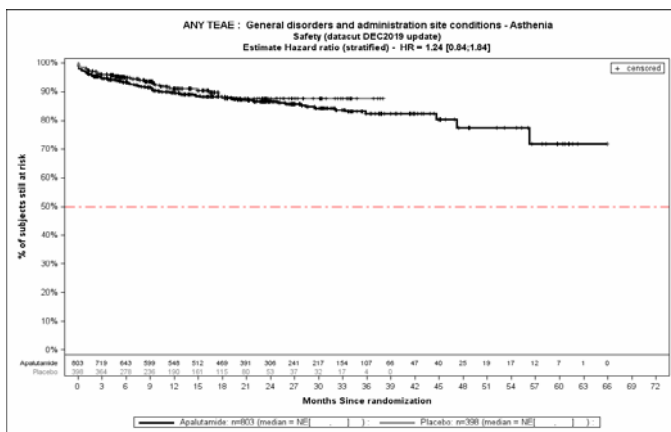


Abbildung (Anhang) 93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Asthenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

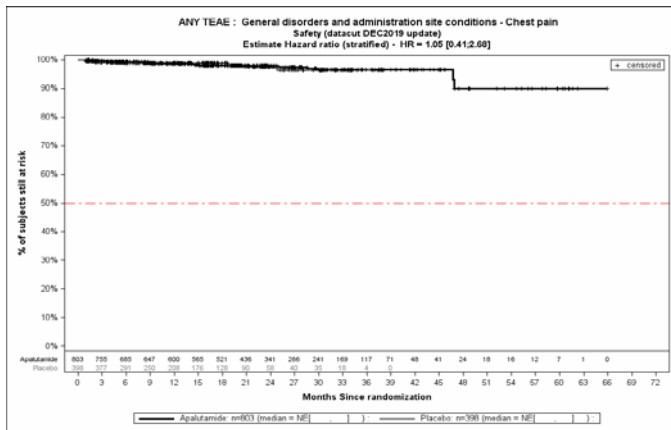


Abbildung (Anhang) 94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Brustkorbschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

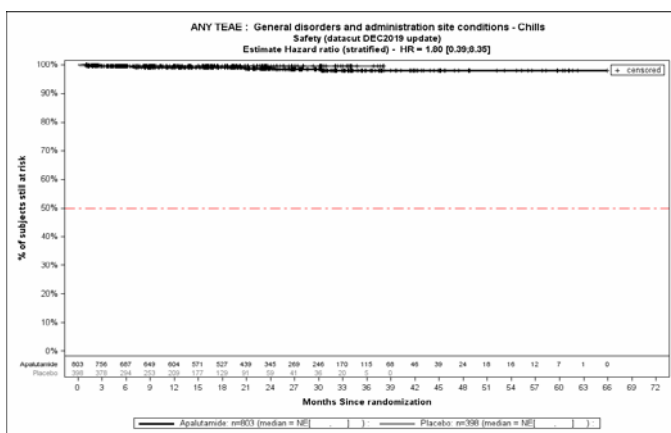


Abbildung (Anhang) 95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schüttelfrost, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

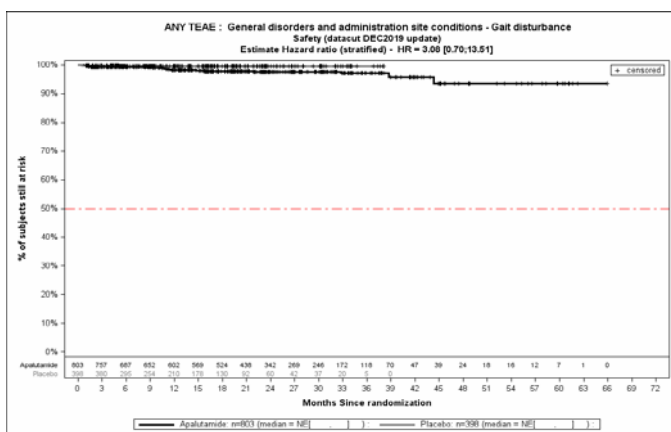


Abbildung (Anhang) 96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gangstörung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

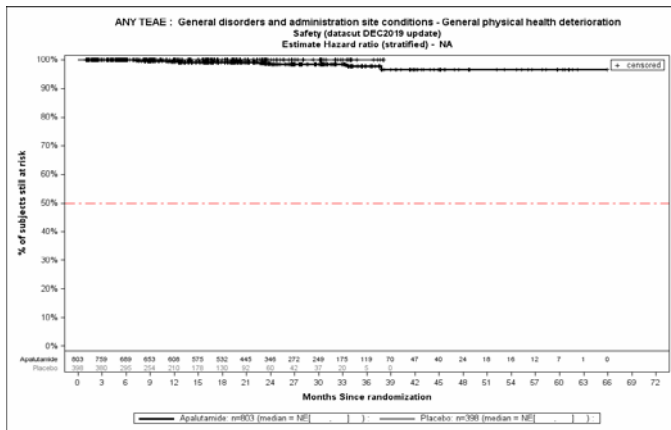


Abbildung (Anhang) 97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

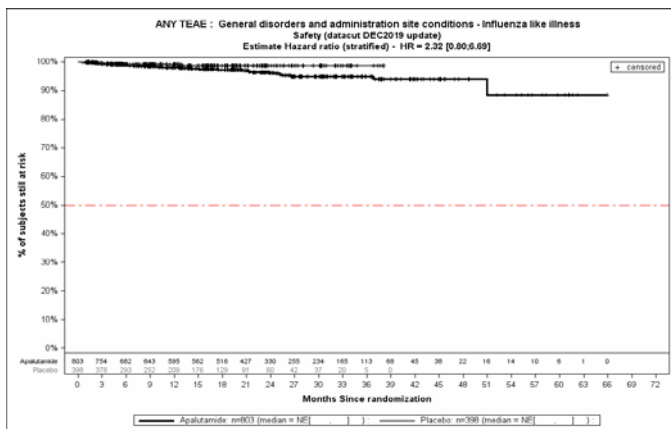


Abbildung (Anhang) 98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Grippeähnliche Erkrankung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

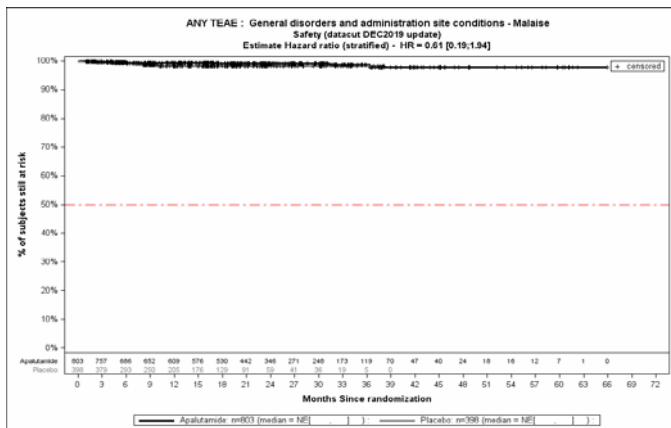


Abbildung (Anhang) 99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Unwohlsein, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

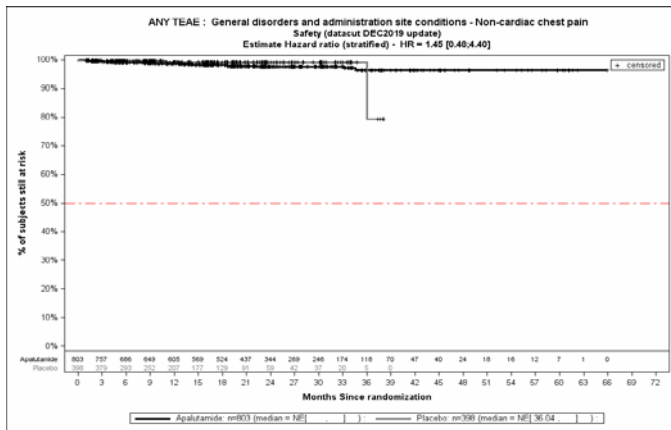


Abbildung (Anhang) 100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

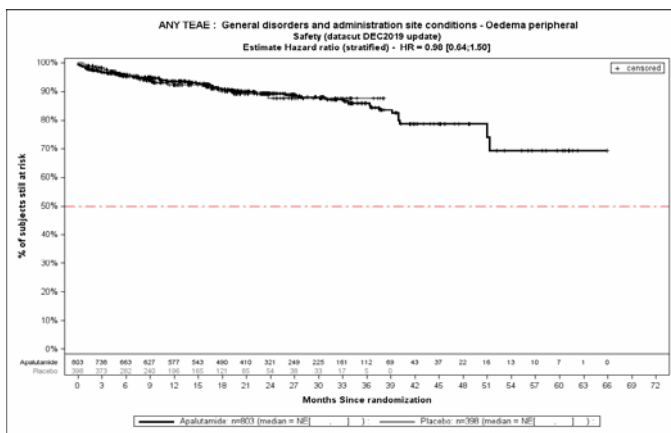


Abbildung (Anhang) 101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ödem peripher, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

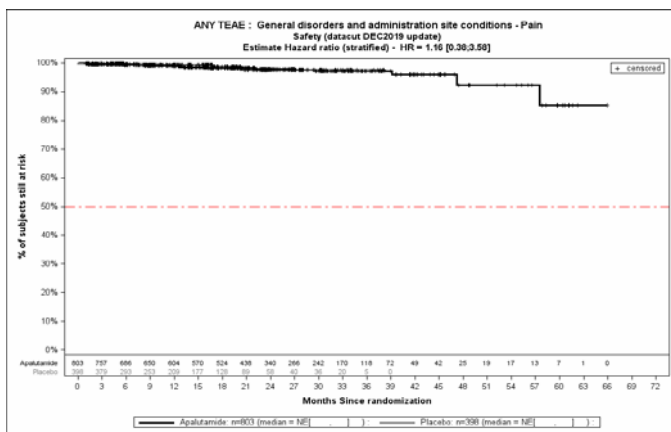


Abbildung (Anhang) 102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

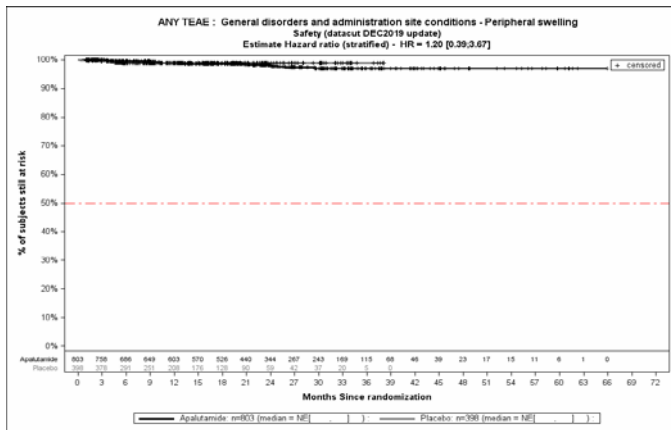


Abbildung (Anhang) 103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Periphere Schwellung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

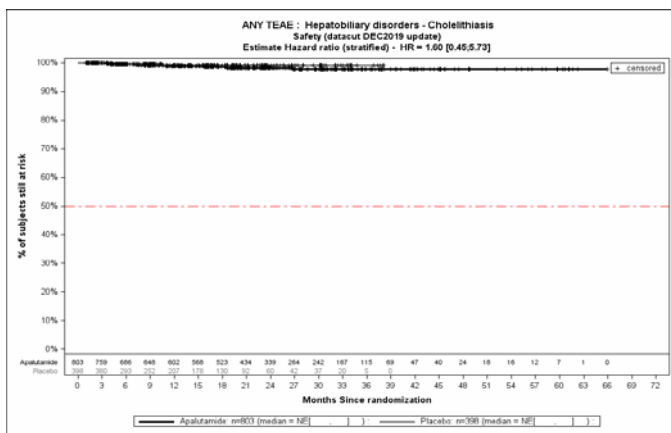


Abbildung (Anhang) 104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Cholelithiasis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

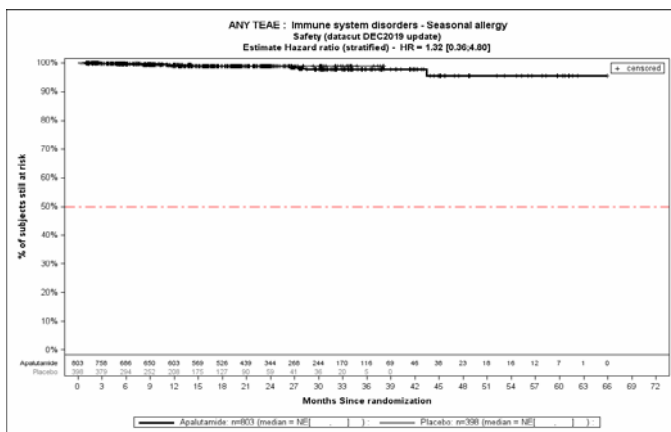


Abbildung (Anhang) 105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Jahreszeitbedingte Allergie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

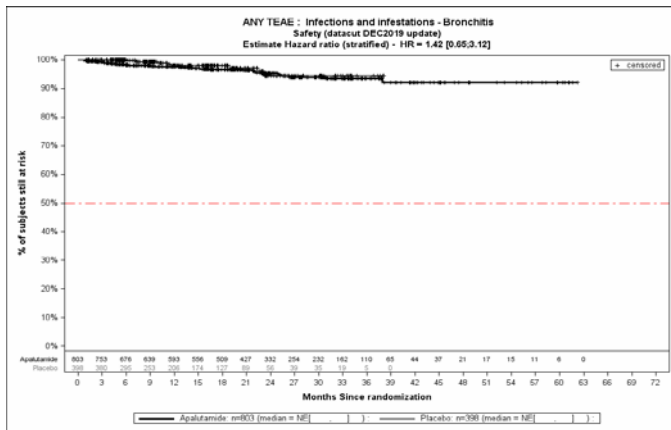


Abbildung (Anhang) 106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bronchitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

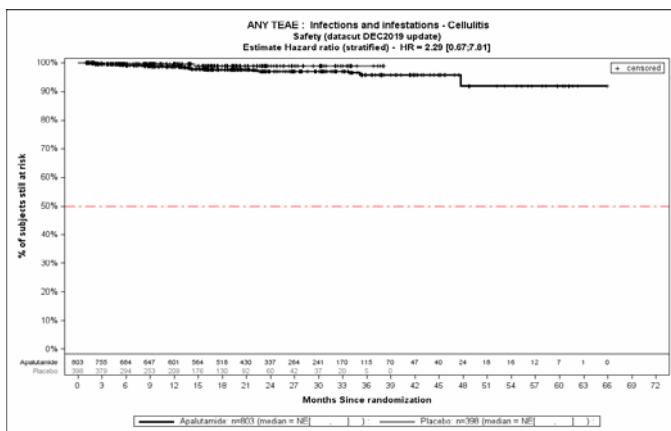


Abbildung (Anhang) 107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zellulitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

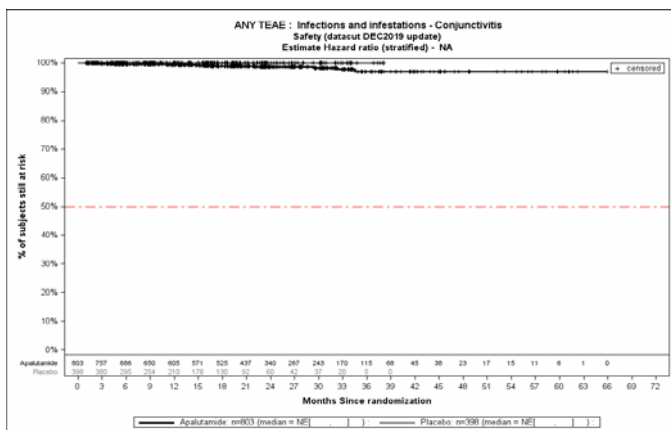


Abbildung (Anhang) 108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Konjunktivitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

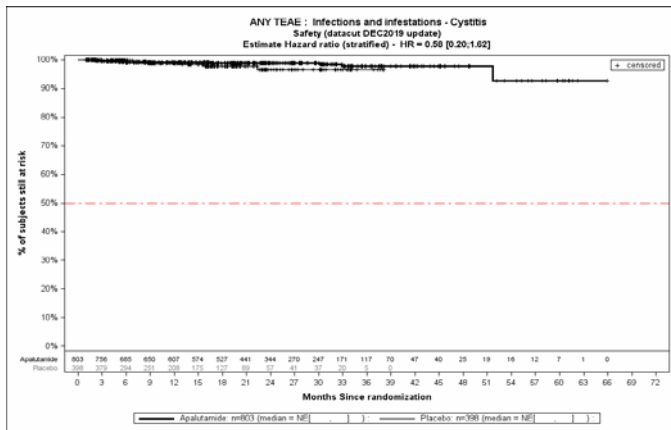


Abbildung (Anhang) 109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zystitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

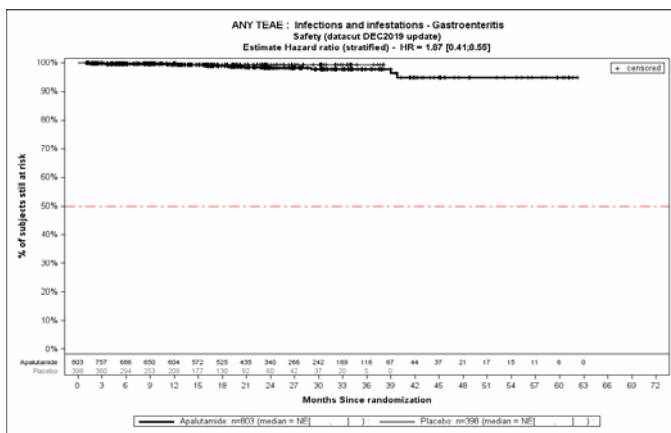


Abbildung (Anhang) 110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastroenteritis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

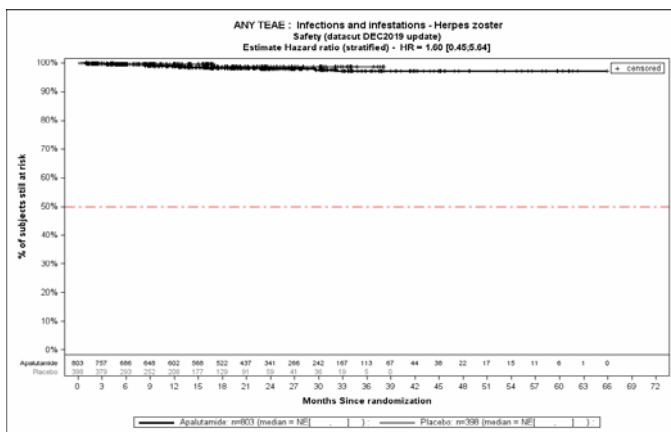


Abbildung (Anhang) 111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Herpes zoster, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

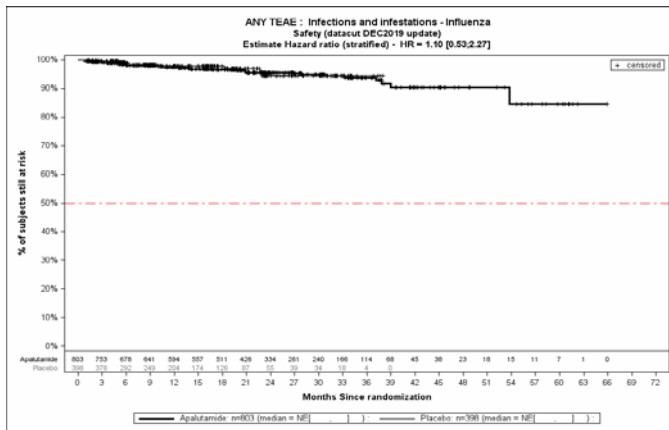


Abbildung (Anhang) 112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Grippe, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

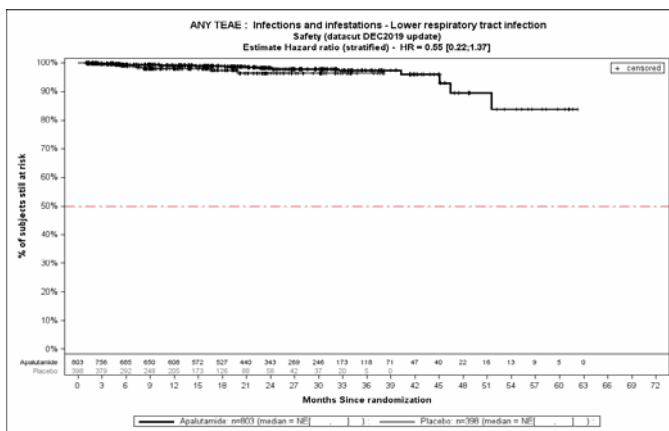


Abbildung (Anhang) 113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Infektion der unteren Atemwege, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

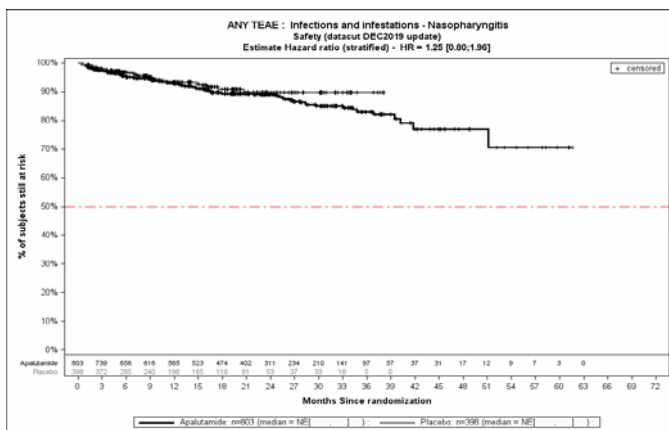


Abbildung (Anhang) 114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nasopharyngitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

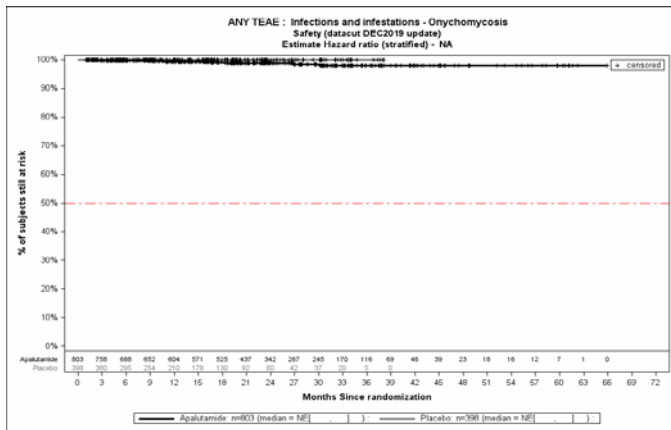


Abbildung (Anhang) 115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Onychomykose, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

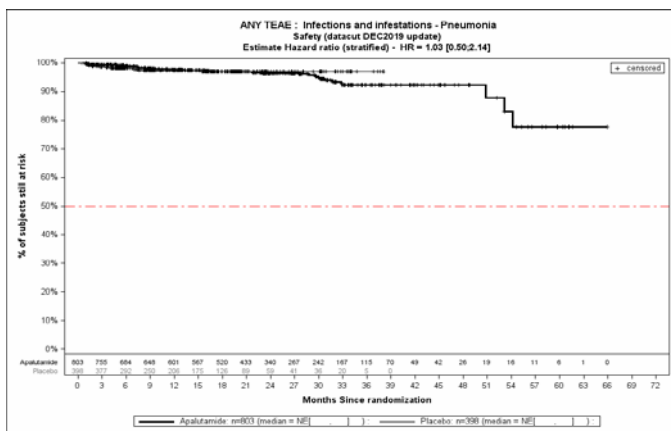


Abbildung (Anhang) 116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Pneumonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

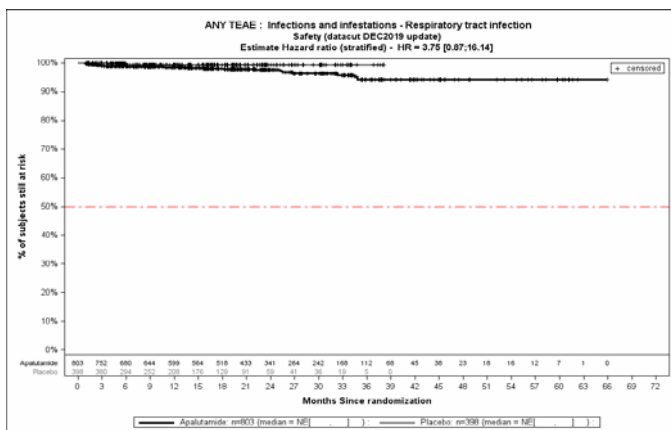


Abbildung (Anhang) 117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Atemwegsinfektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

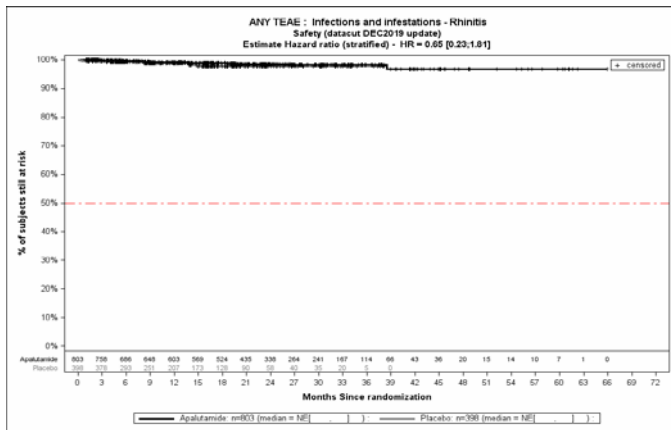


Abbildung (Anhang) 118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rhinitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

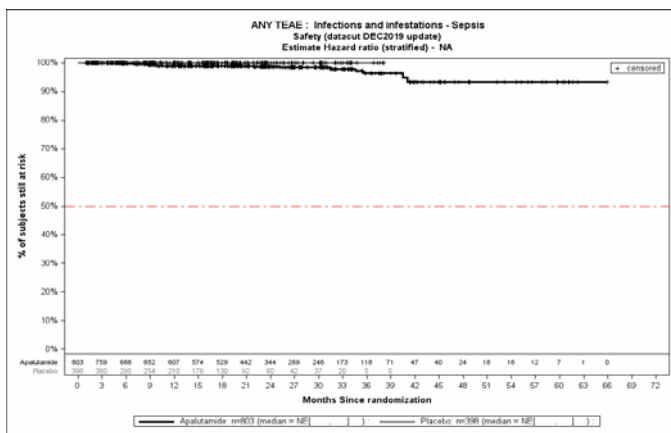


Abbildung (Anhang) 119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sepsis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

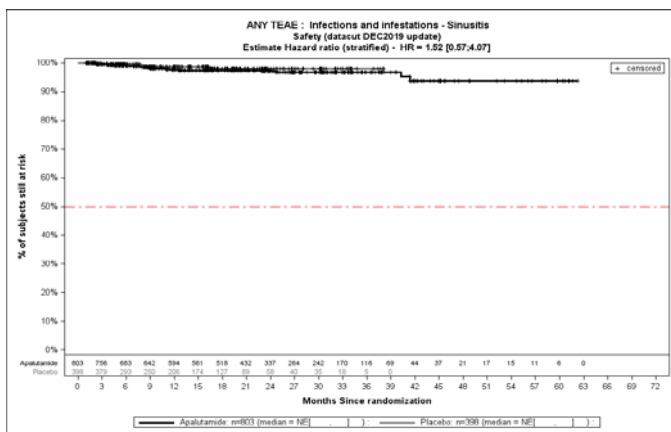


Abbildung (Anhang) 120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sinusitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

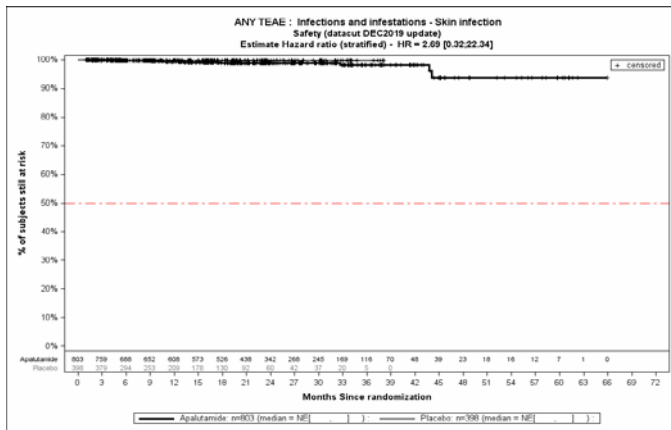


Abbildung (Anhang) 121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hautinfektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

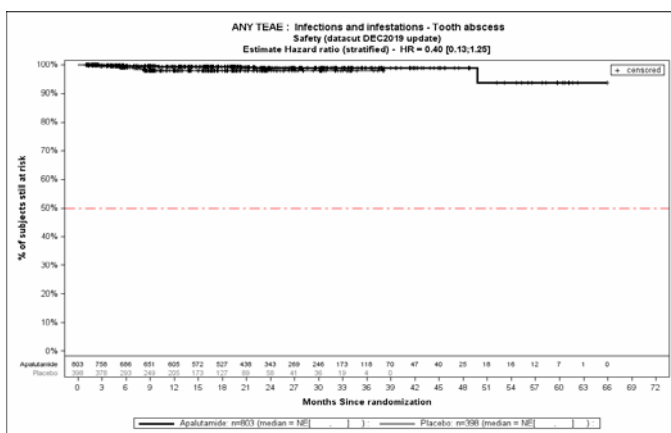


Abbildung (Anhang) 122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zahnabszess, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

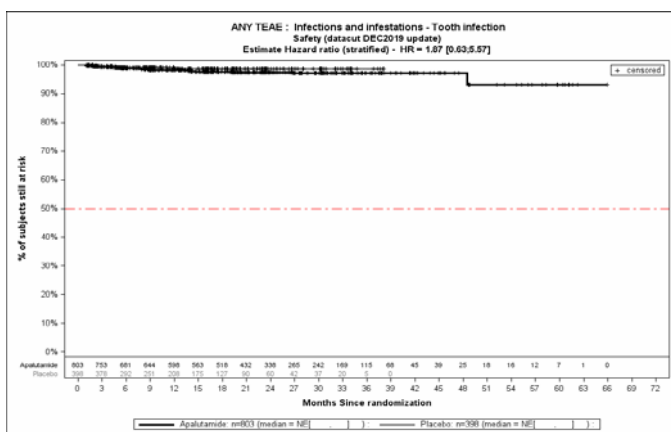


Abbildung (Anhang) 123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Zahninfektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

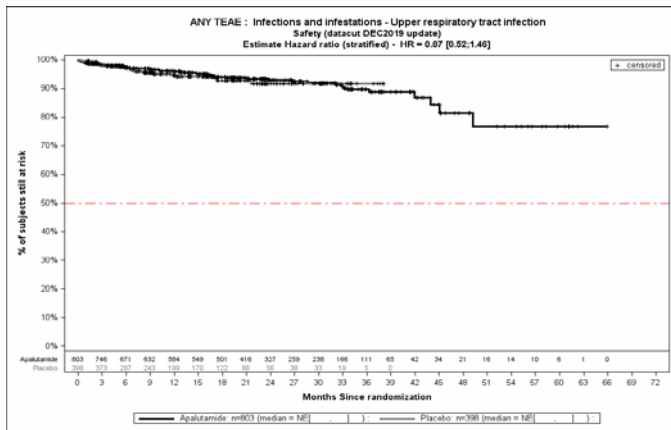


Abbildung (Anhang) 124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Infektion der oberen Atemwege, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

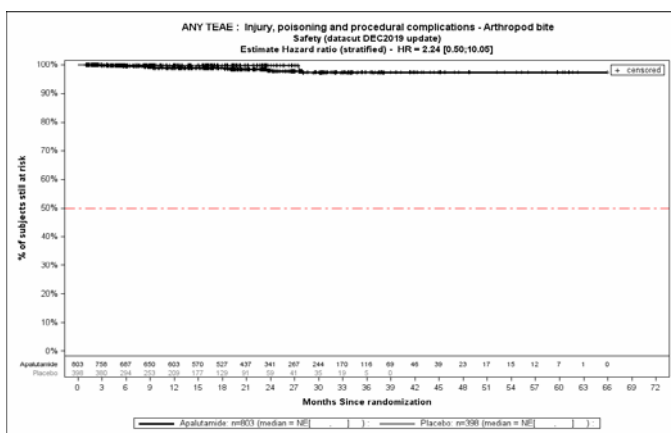


Abbildung (Anhang) 125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Arthropodenbiss, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

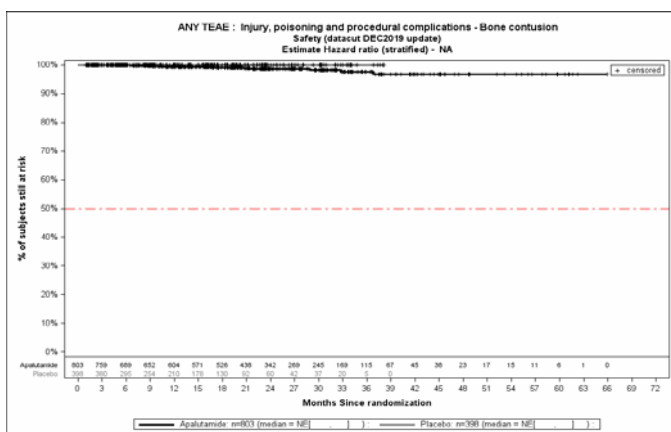


Abbildung (Anhang) 126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Knochenkontusion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

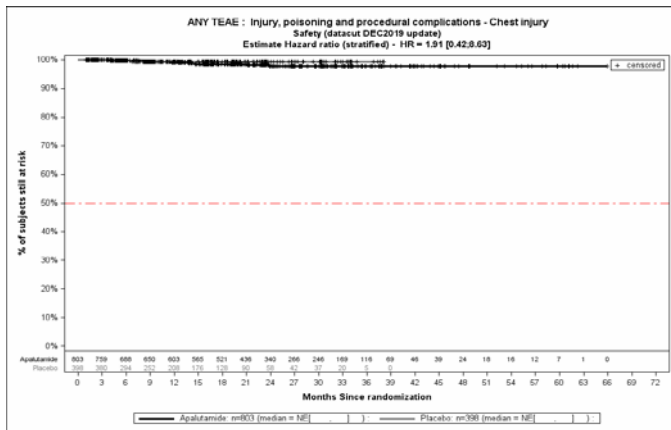


Abbildung (Anhang) 127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Thoraxverletzung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

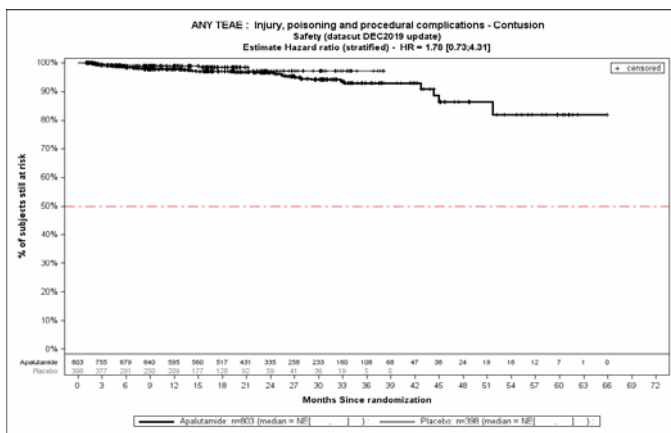


Abbildung (Anhang) 128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kontusion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

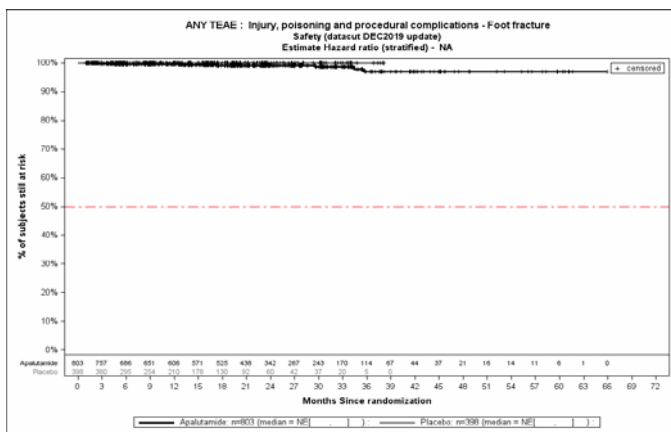


Abbildung (Anhang) 129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Fraktur des Fußes, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

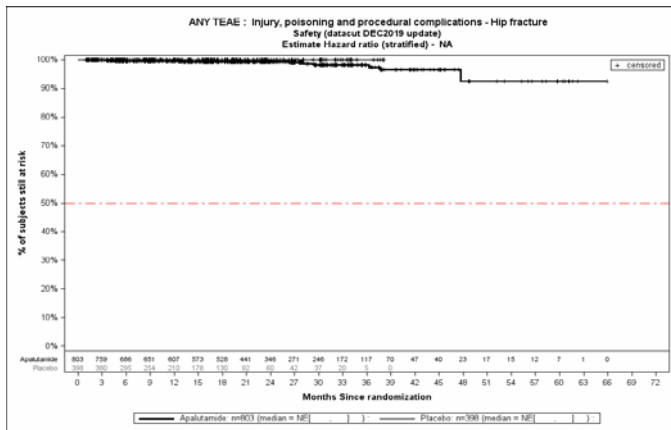


Abbildung (Anhang) 130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Fraktur der Hüfte, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

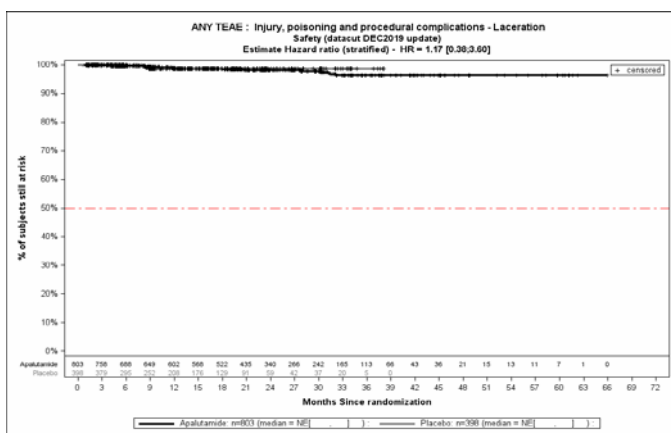


Abbildung (Anhang) 131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Risswunde, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

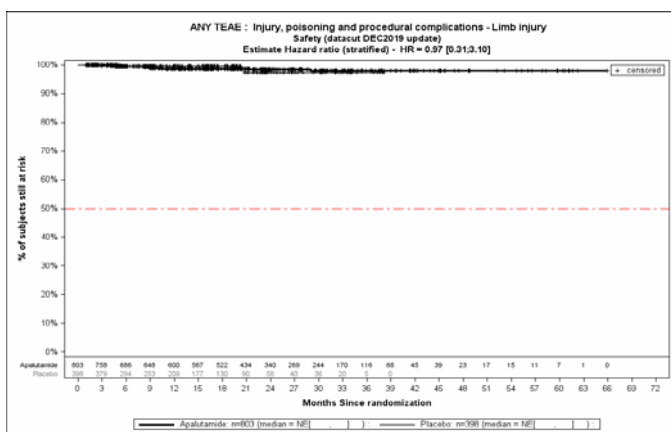


Abbildung (Anhang) 132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Verletzung der Gliedmaßen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

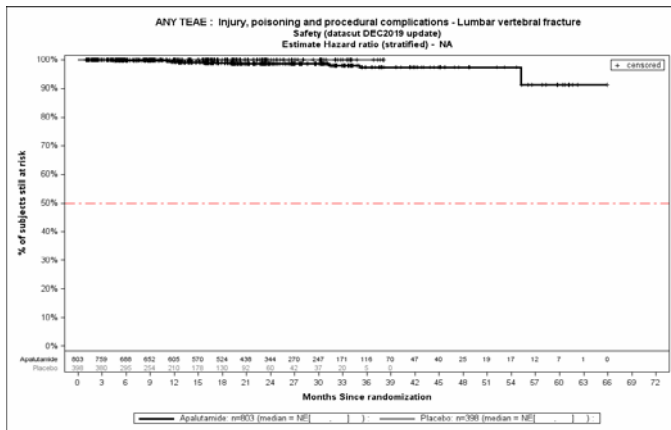


Abbildung (Anhang) 133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Fraktur eines Lendenwirbels, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

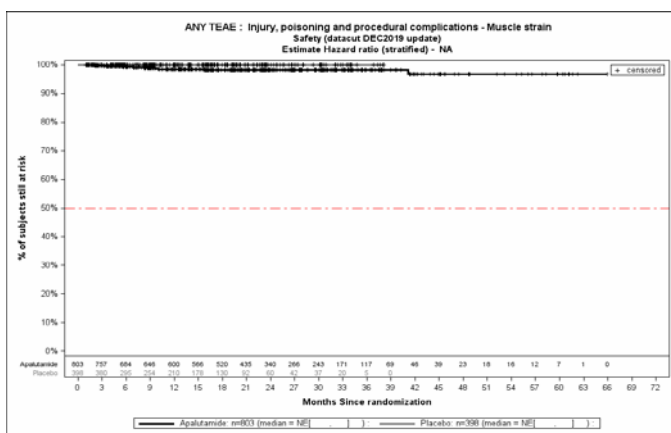


Abbildung (Anhang) 134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskelzerrung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

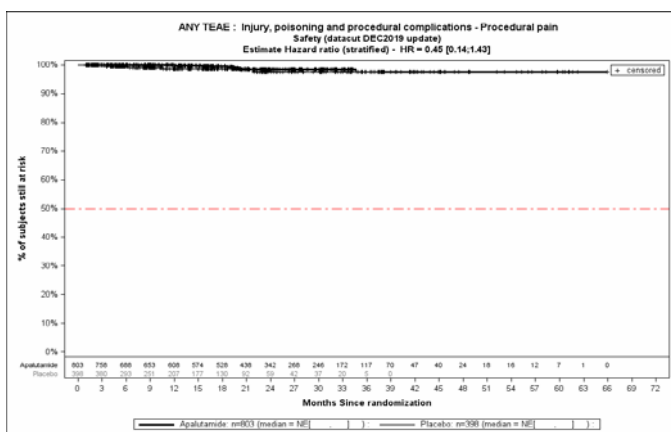


Abbildung (Anhang) 135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen während eines Eingriffes, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

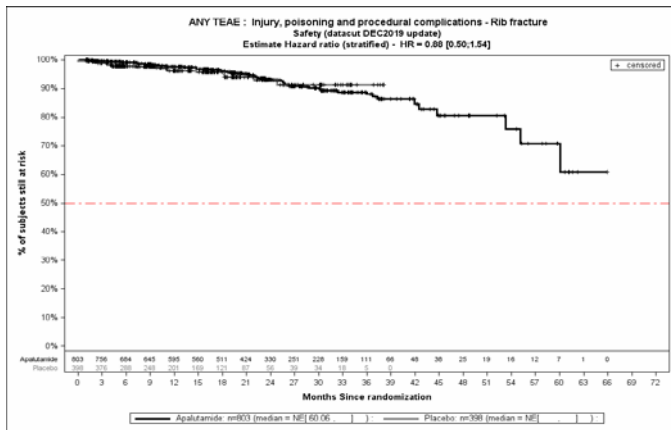


Abbildung (Anhang) 136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rippenfraktur, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

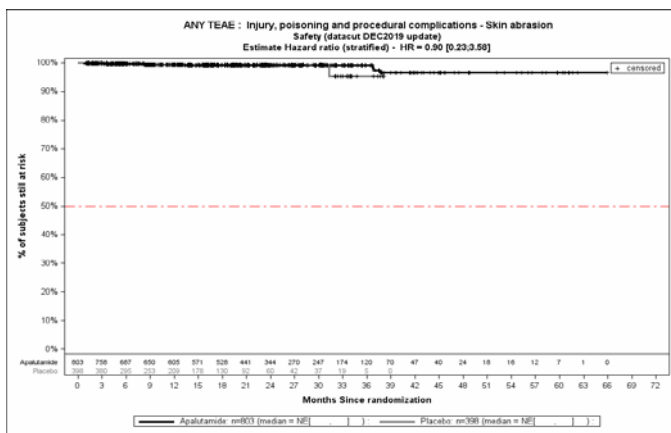


Abbildung (Anhang) 137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hautabschürfung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

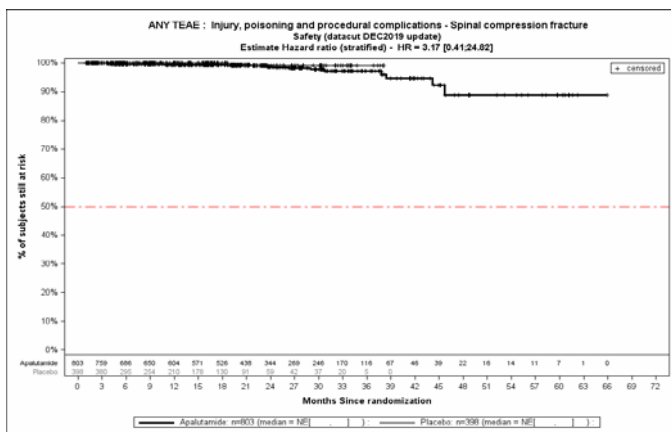


Abbildung (Anhang) 138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Wirbelsäulenkompressionsfraktur, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

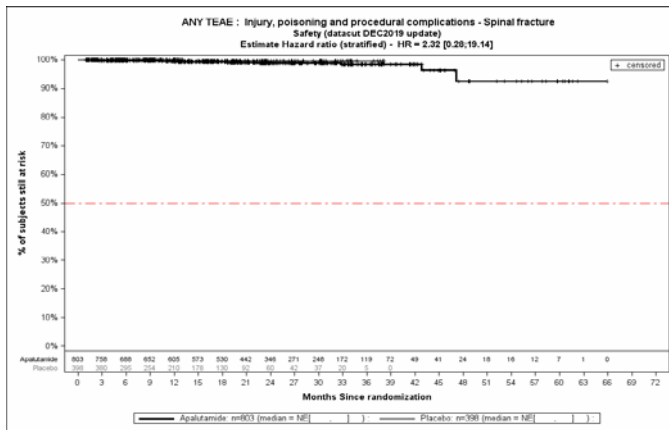


Abbildung (Anhang) 139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Wirbelfraktur, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

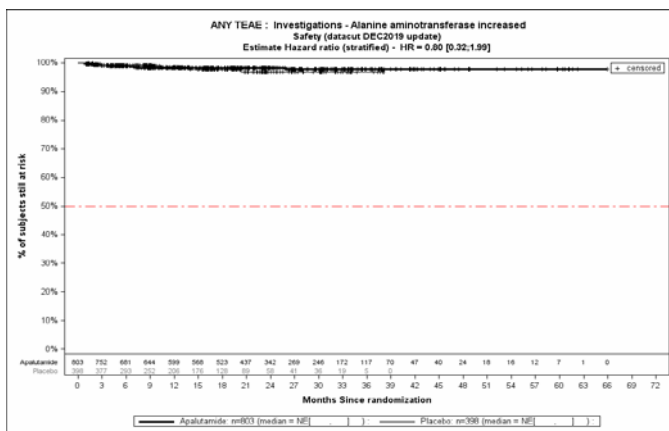


Abbildung (Anhang) 140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Alaninaminotransferase erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

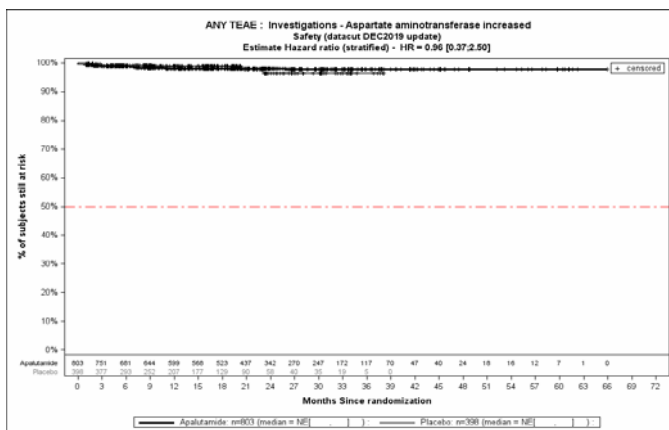


Abbildung (Anhang) 141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Aspartataminotransferase erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

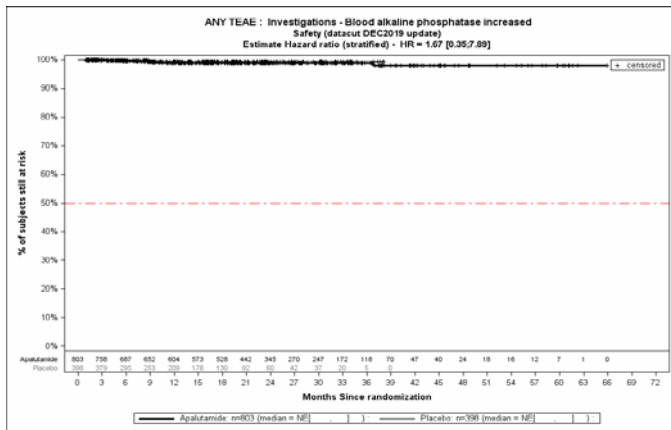


Abbildung (Anhang) 142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

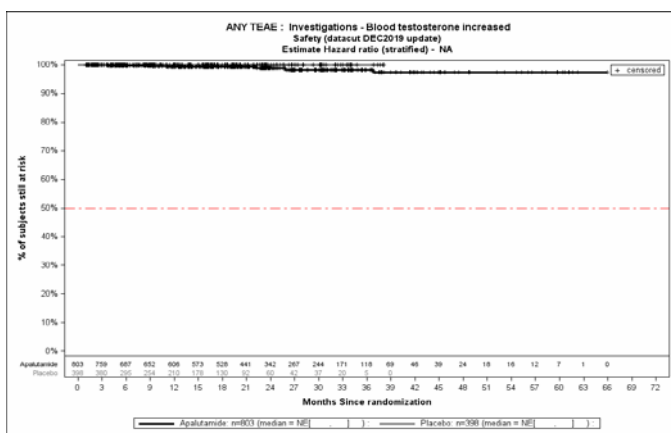


Abbildung (Anhang) 143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Testosteron im Blut erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

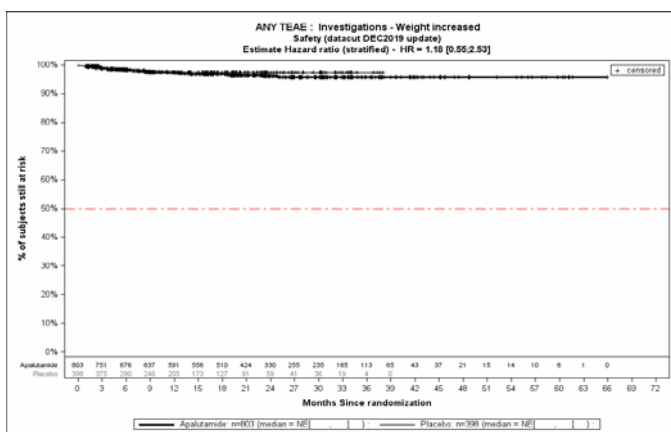


Abbildung (Anhang) 144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gewicht erhöht, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

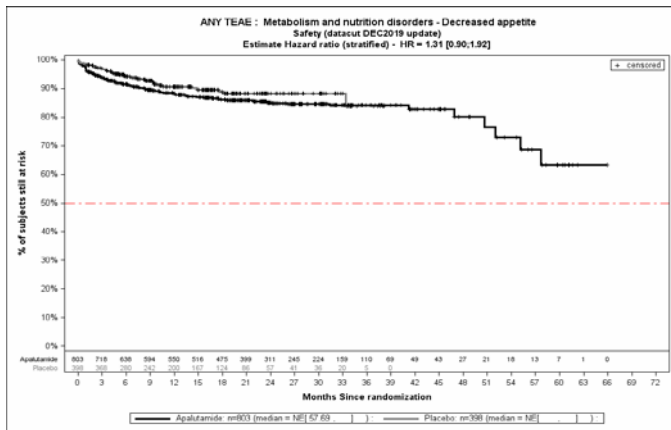


Abbildung (Anhang) 145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Appetit vermindert, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

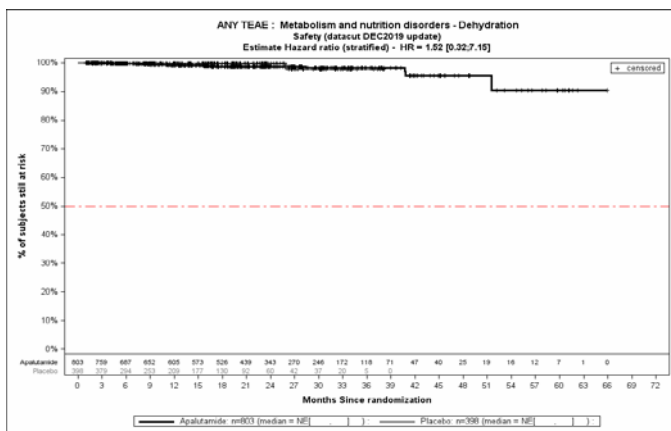


Abbildung (Anhang) 146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dehydration, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

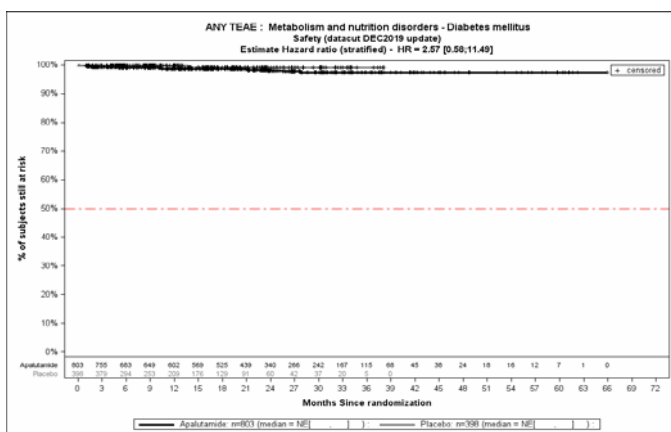


Abbildung (Anhang) 147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Diabetes mellitus, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

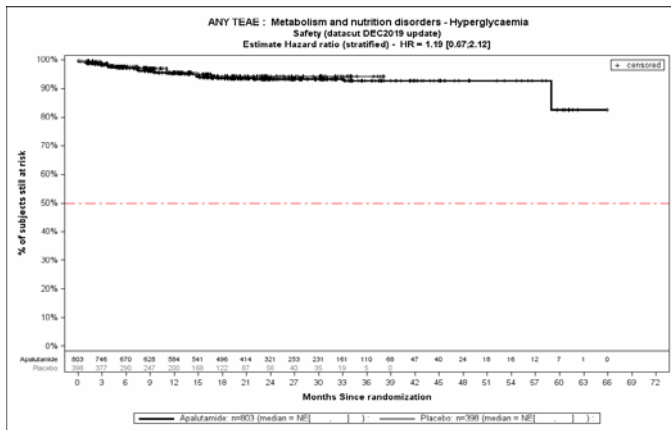


Abbildung (Anhang) 148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperglykämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

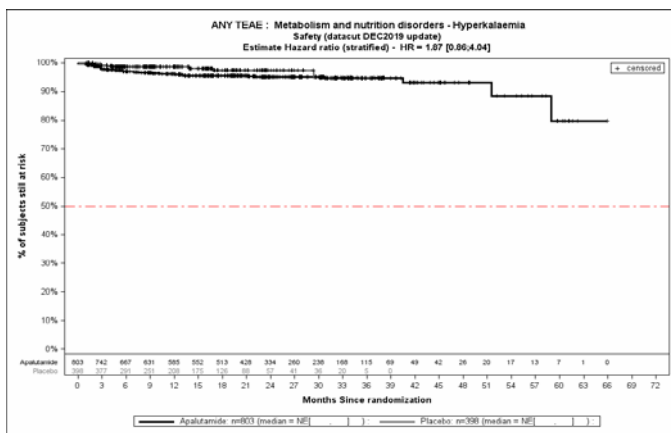


Abbildung (Anhang) 149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperkaliämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

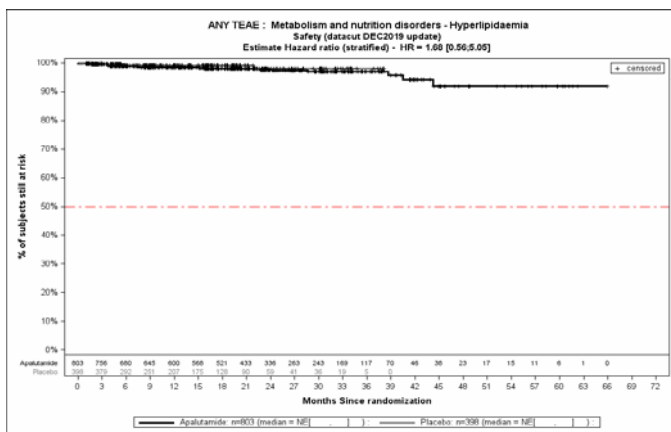


Abbildung (Anhang) 150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperlipidämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

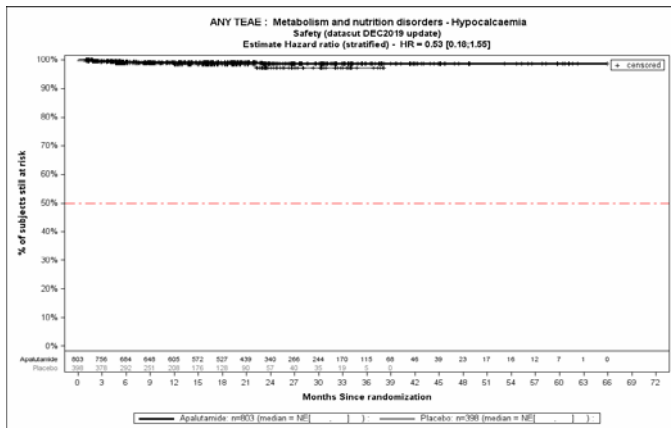


Abbildung (Anhang) 151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypokalzämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

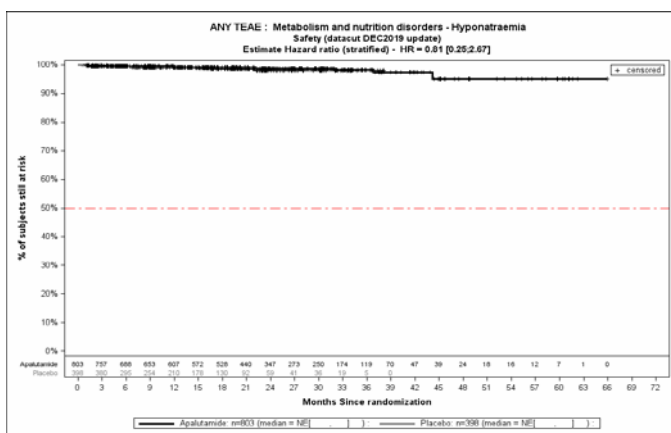


Abbildung (Anhang) 152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyponatriämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

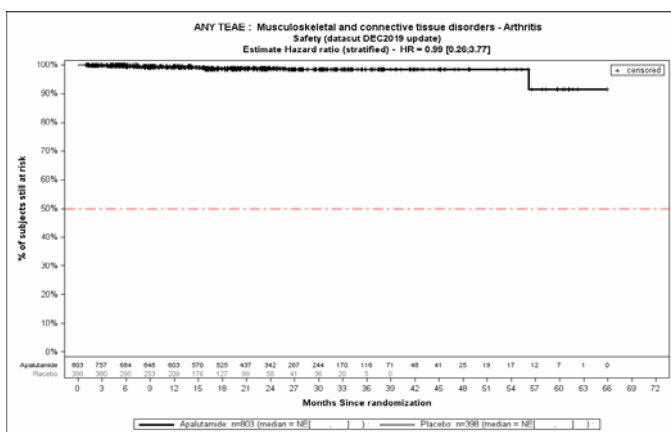


Abbildung (Anhang) 153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Arthritis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

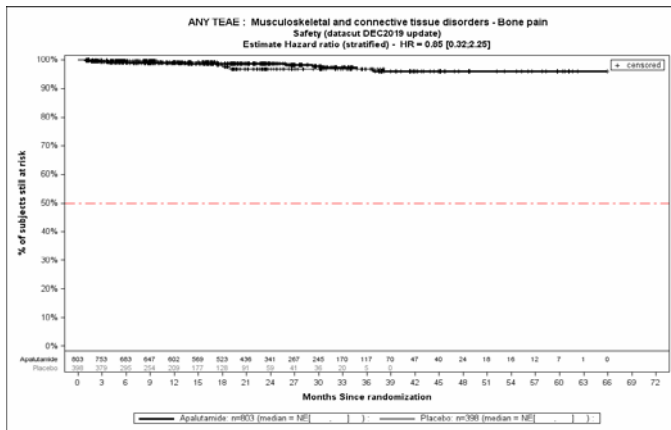


Abbildung (Anhang) 154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Knochenschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

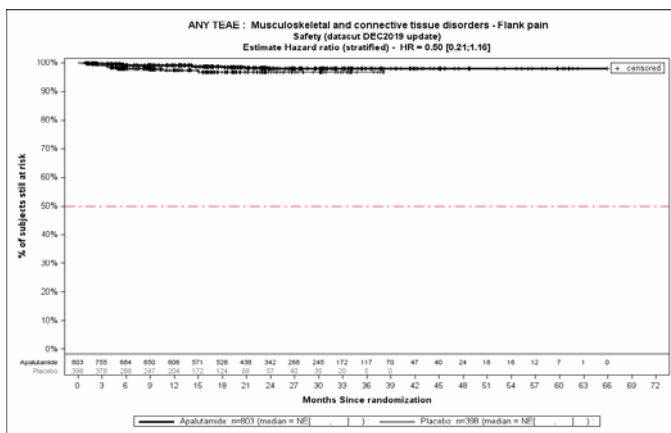


Abbildung (Anhang) 155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Flankenschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

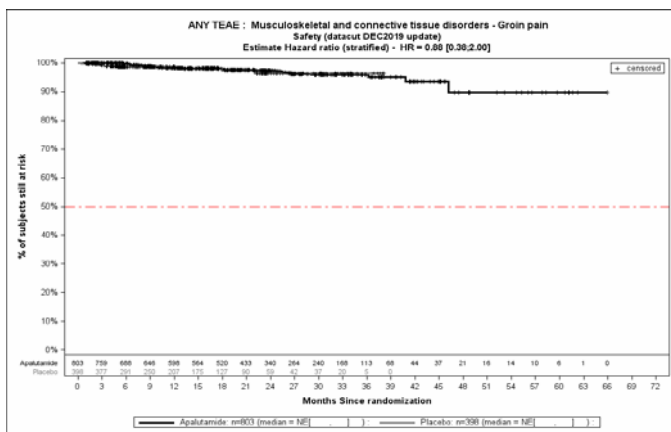


Abbildung (Anhang) 156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Leistenschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

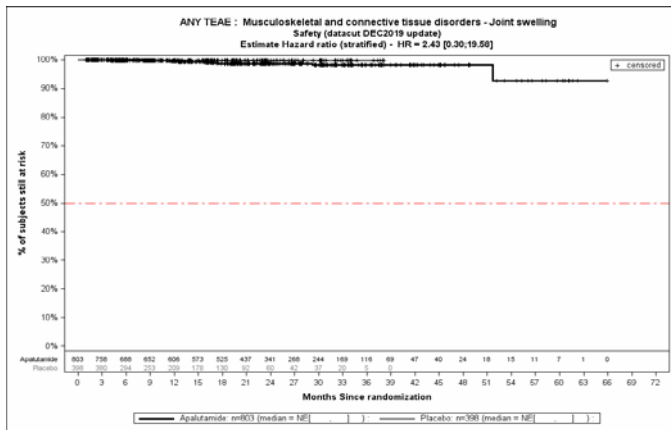


Abbildung (Anhang) 157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gelenkschwellung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

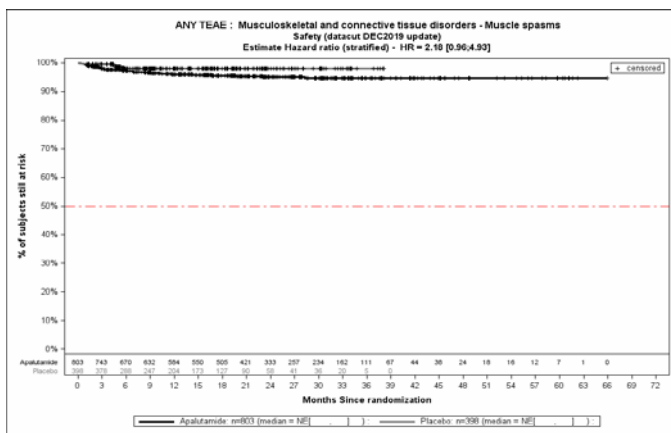


Abbildung (Anhang) 158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskelkrämpfe, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

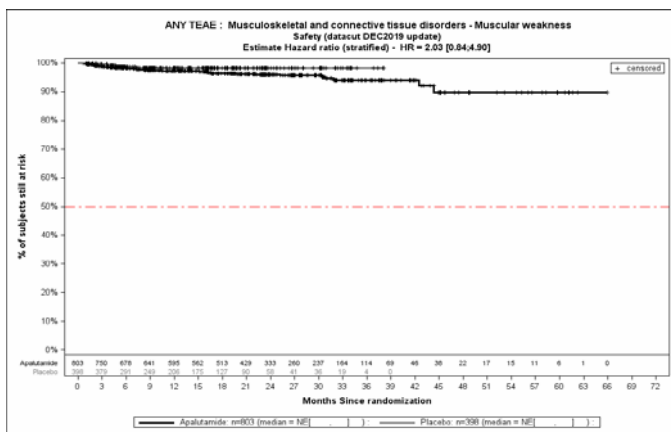


Abbildung (Anhang) 159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskuläre Schwäche, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

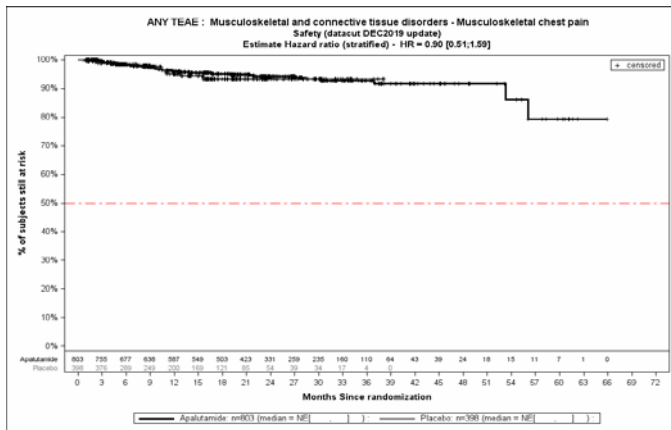


Abbildung (Anhang) 160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

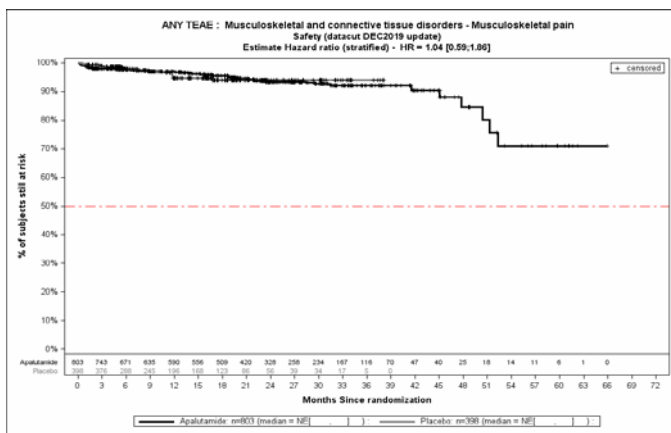


Abbildung (Anhang) 161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

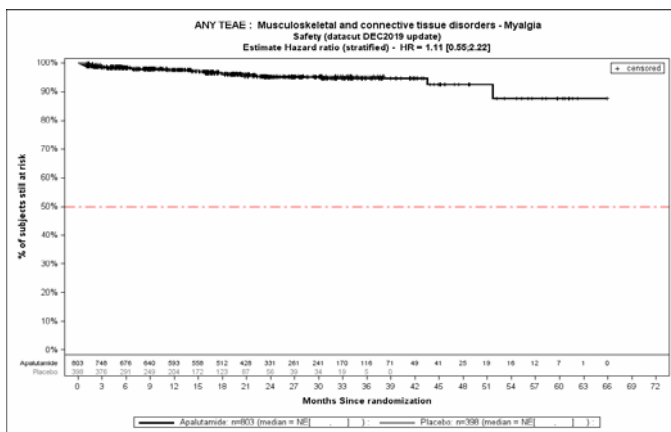


Abbildung (Anhang) 162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Myalgie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

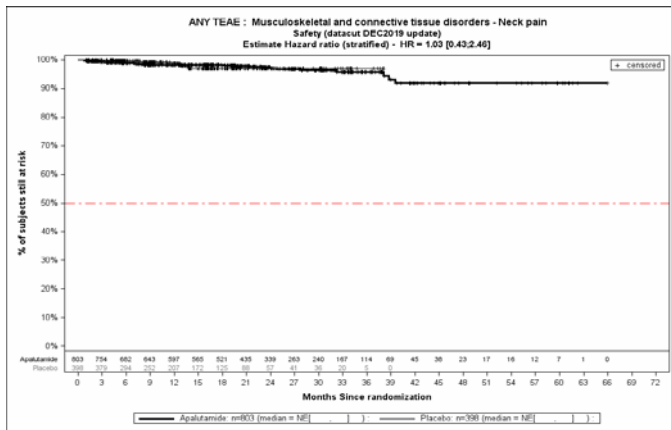


Abbildung (Anhang) 163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nackenschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

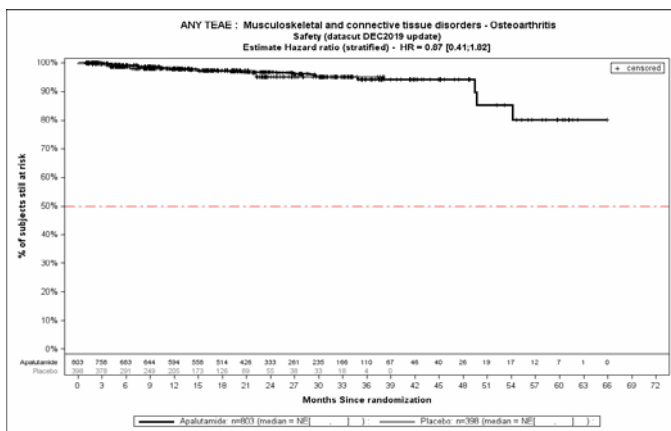


Abbildung (Anhang) 164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Osteoarthritis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

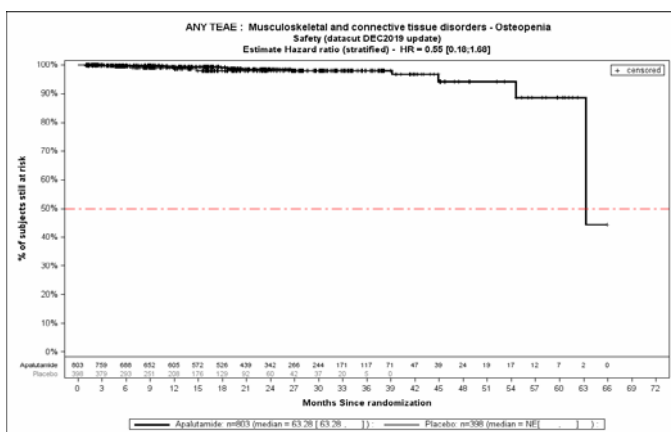


Abbildung (Anhang) 165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Osteopenie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

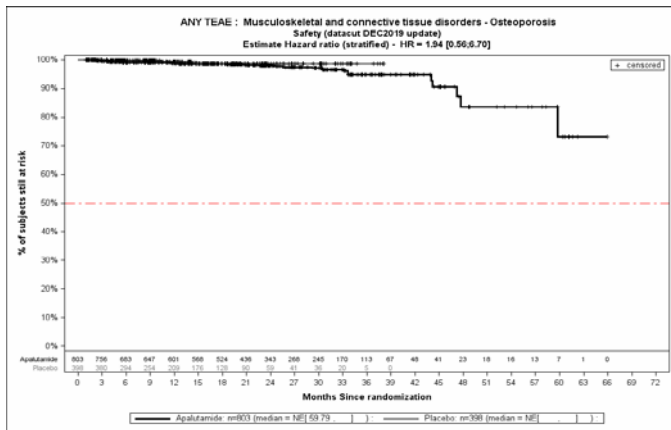


Abbildung (Anhang) 166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Osteoporose, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

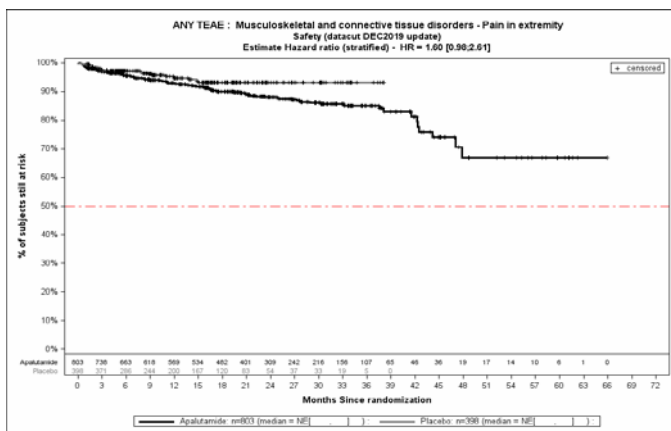


Abbildung (Anhang) 167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerz in einer Extremität, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

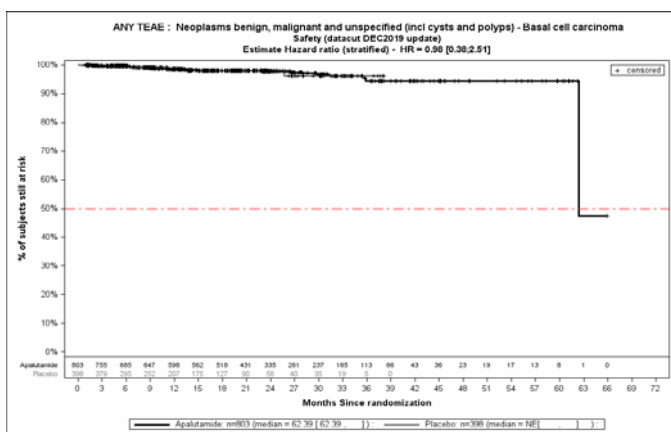


Abbildung (Anhang) 168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Basalzellkarzinom, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

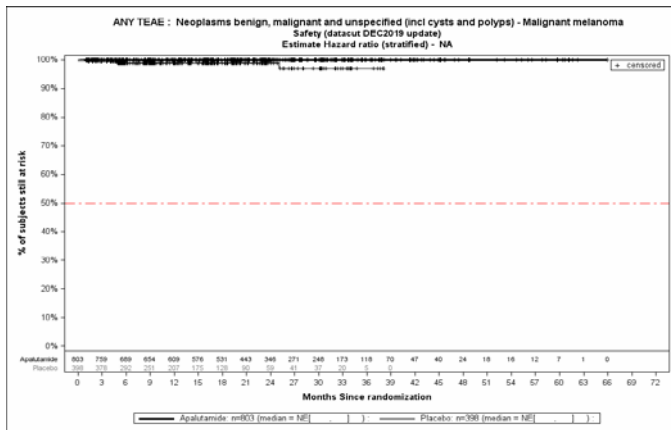


Abbildung (Anhang) 169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bösartiges Melanom, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

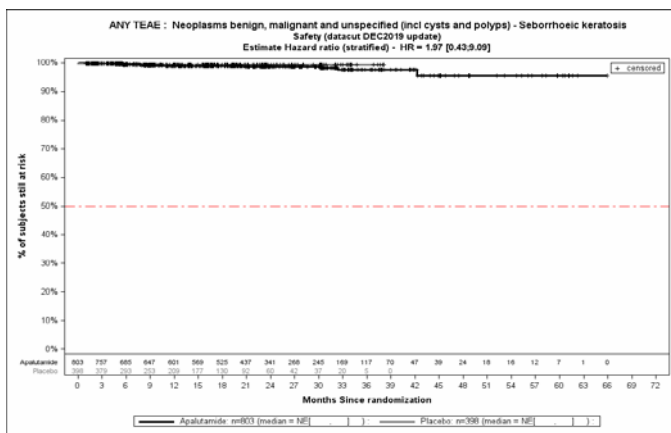


Abbildung (Anhang) 170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Seborrhoische Keratose, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

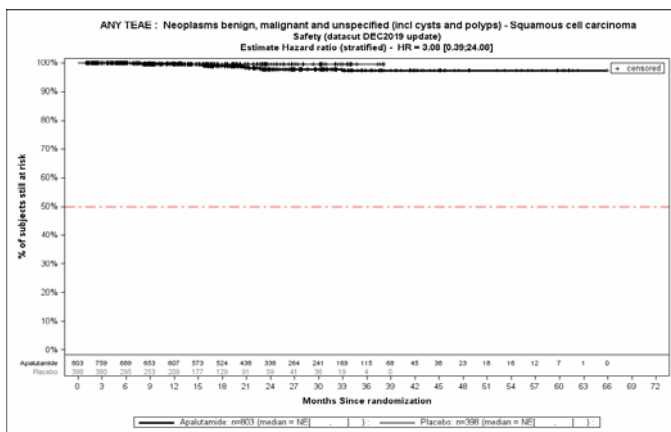


Abbildung (Anhang) 171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Plattenepithelkarzinom, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

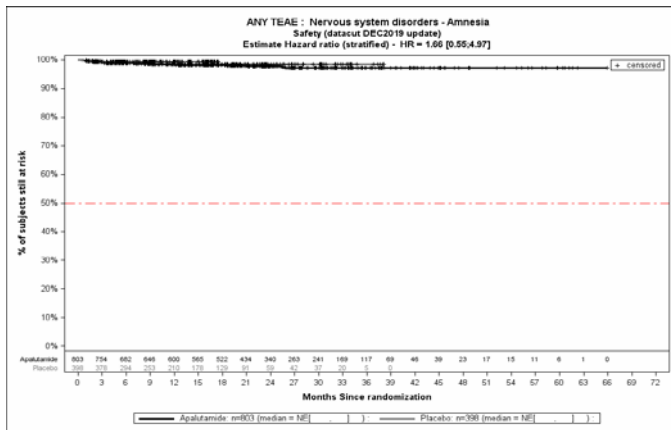


Abbildung (Anhang) 172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Amnesie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

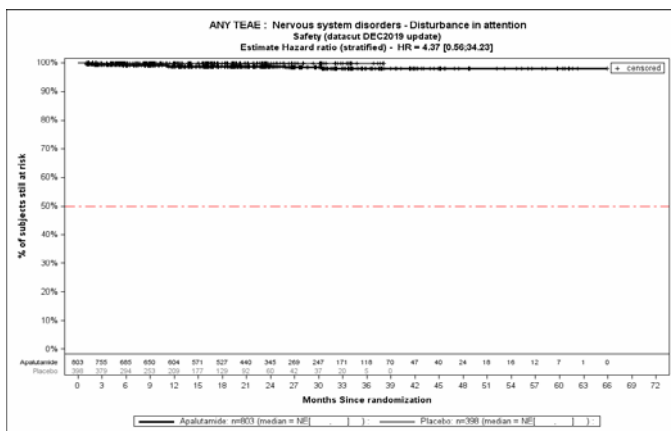


Abbildung (Anhang) 173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Aufmerksamkeitsstörungen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

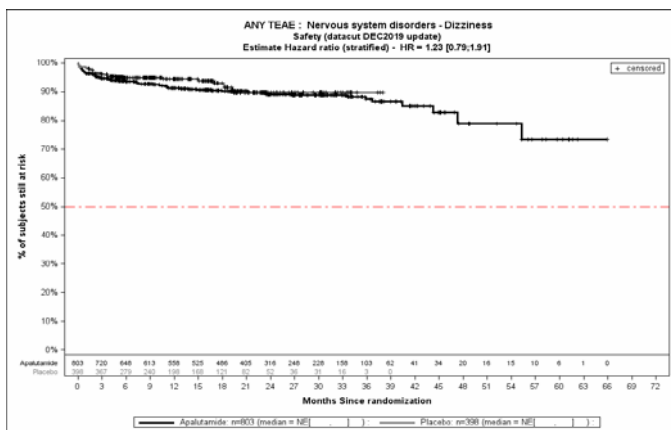


Abbildung (Anhang) 174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schwindelgefühl, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

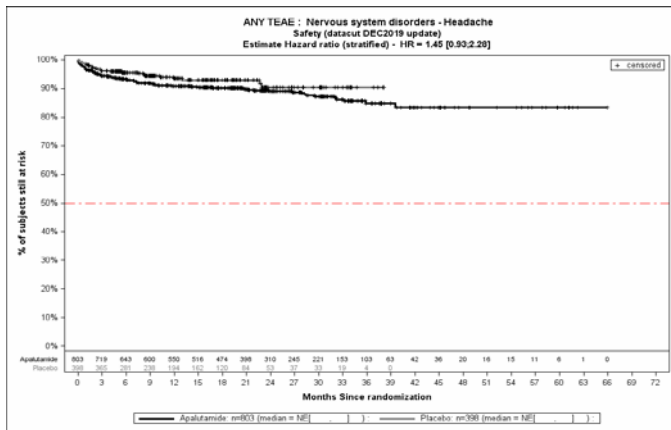


Abbildung (Anhang) 175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kopfschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

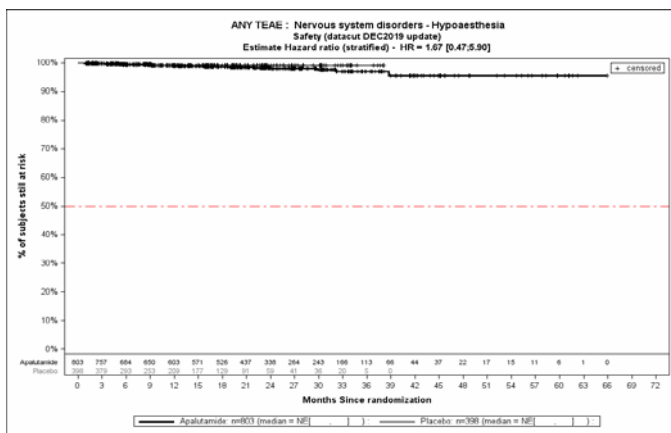


Abbildung (Anhang) 176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypästhesie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

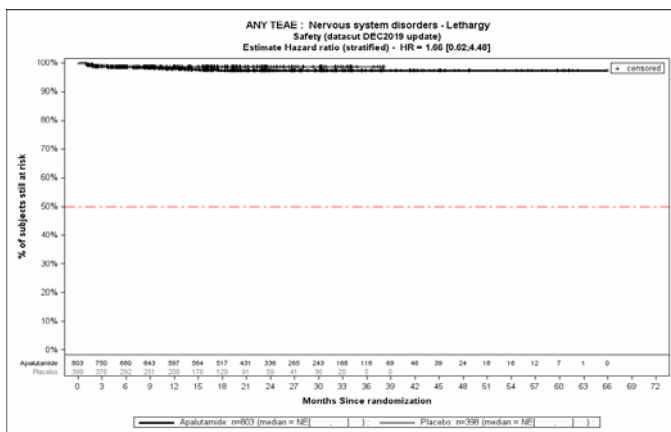


Abbildung (Anhang) 177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lethargie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

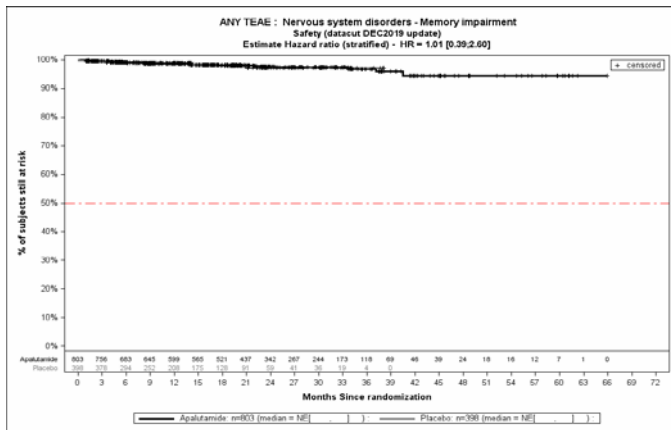


Abbildung (Anhang) 178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

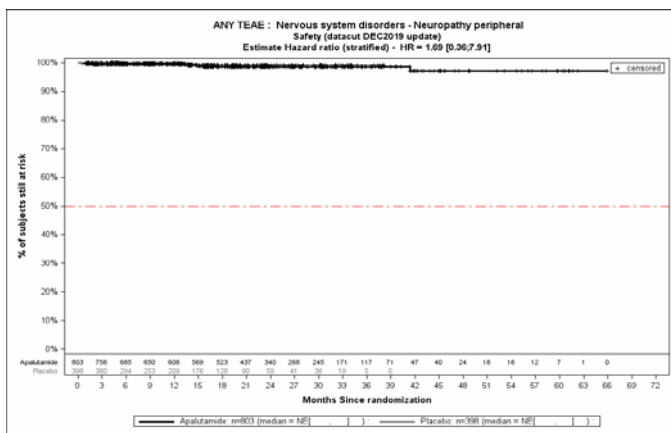


Abbildung (Anhang) 179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Periphere Neuropathie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

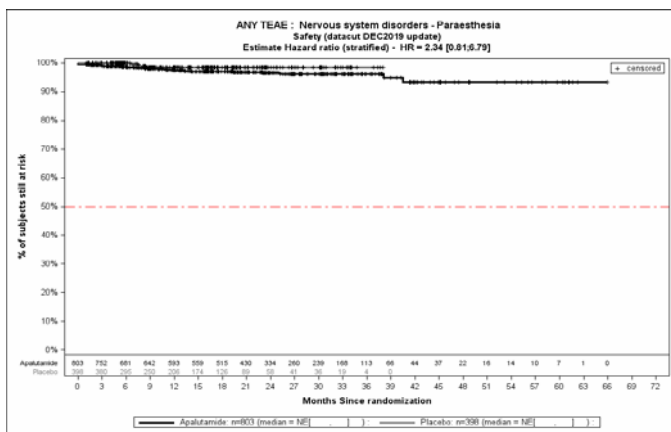


Abbildung (Anhang) 180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Parästhesie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

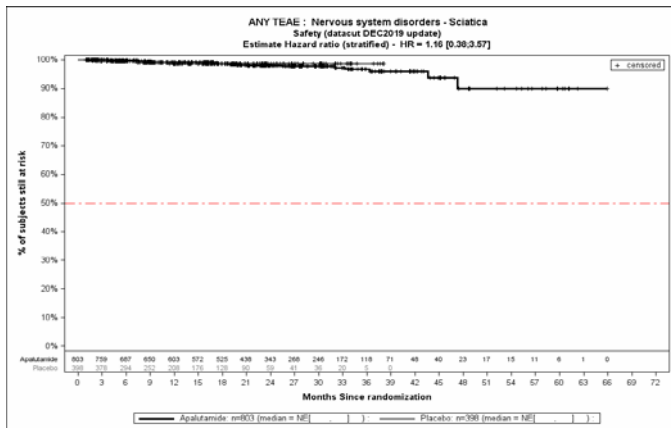


Abbildung (Anhang) 181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ischialgie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

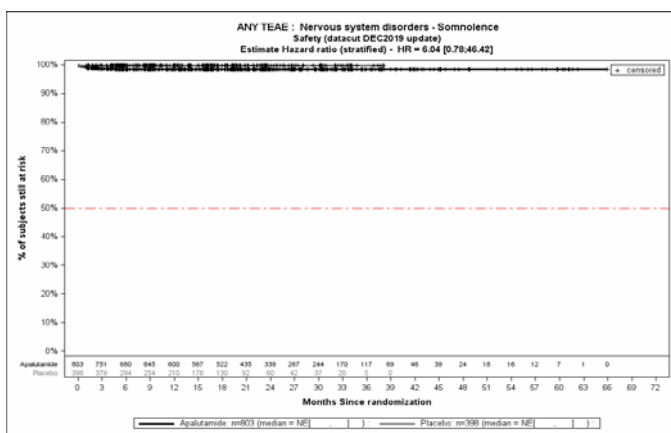


Abbildung (Anhang) 182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Somnolenz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

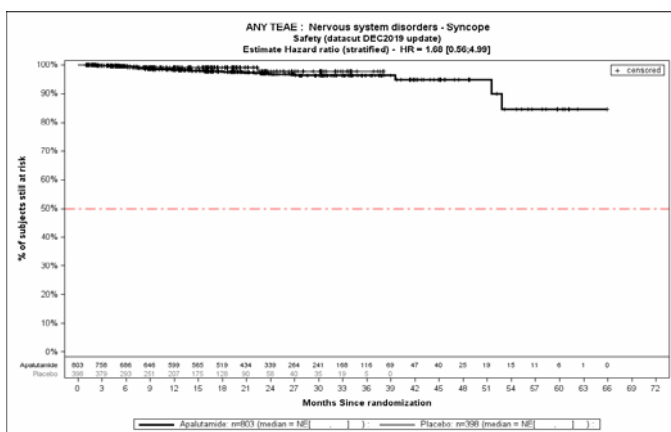


Abbildung (Anhang) 183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Synkope, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

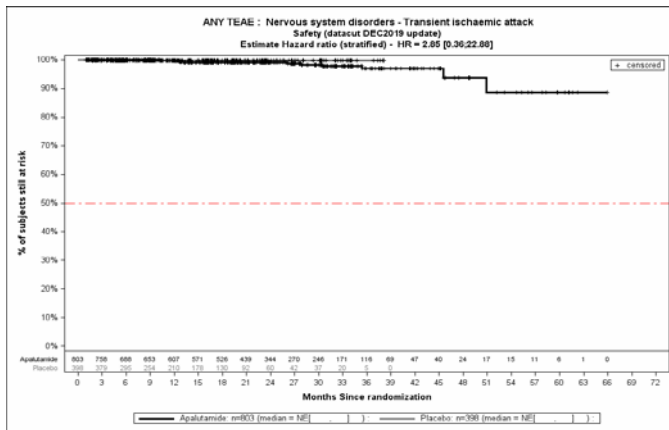


Abbildung (Anhang) 184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Transitorische ischämische Attacke, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

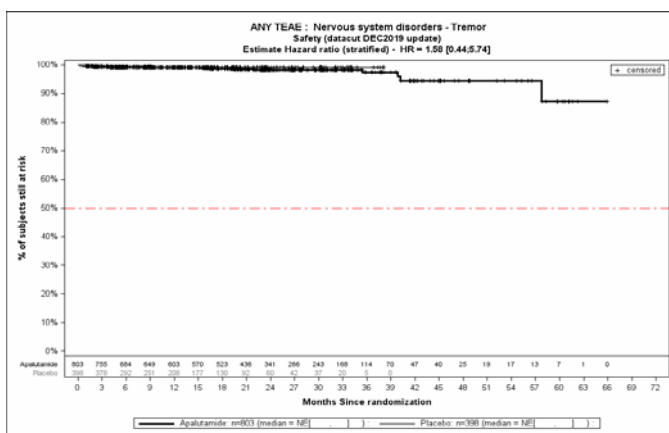


Abbildung (Anhang) 185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Tremor, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

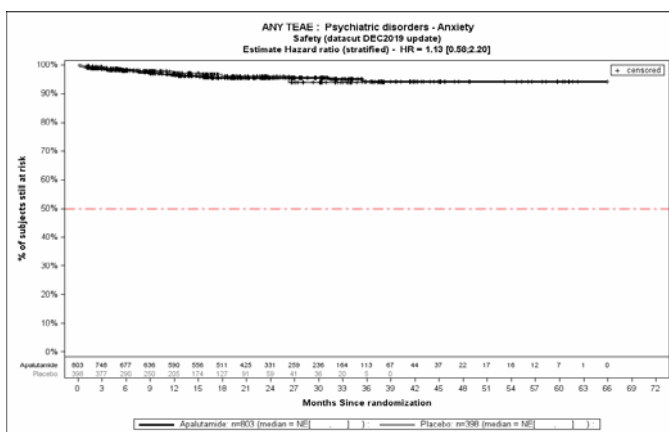


Abbildung (Anhang) 186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Angst, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

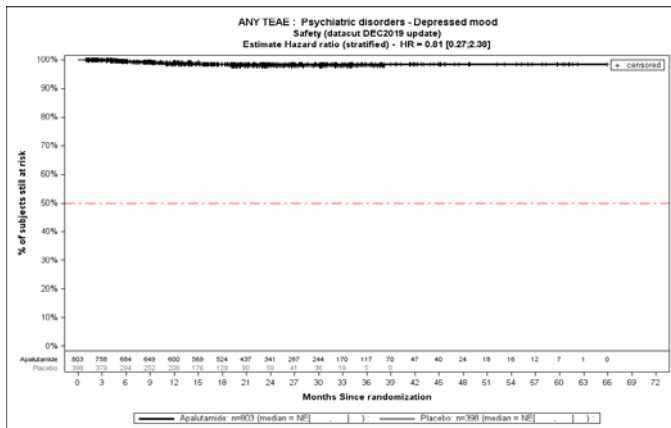


Abbildung (Anhang) 187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Depressive Verstimmung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

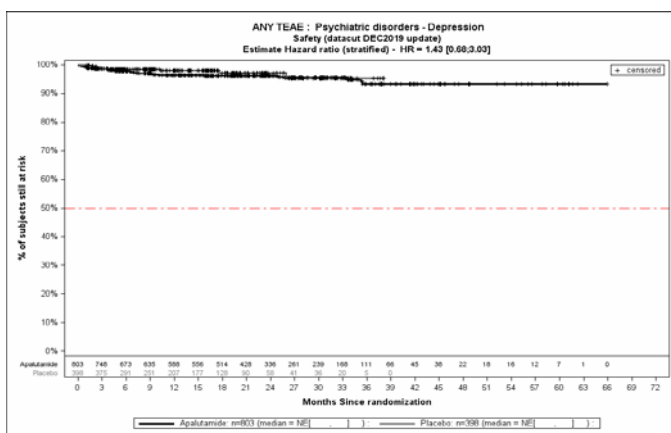


Abbildung (Anhang) 188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Depression, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

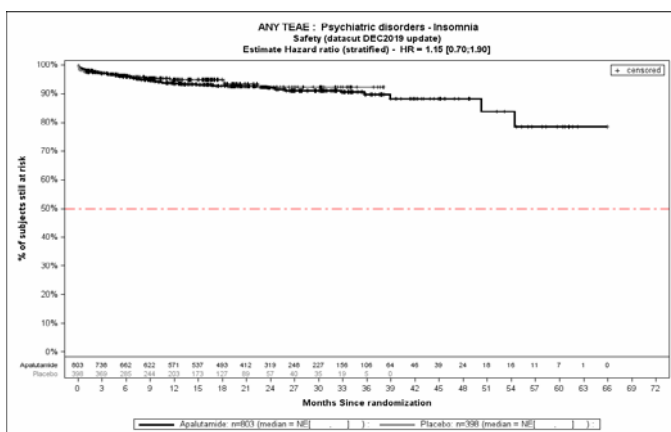


Abbildung (Anhang) 189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schlaflosigkeit, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

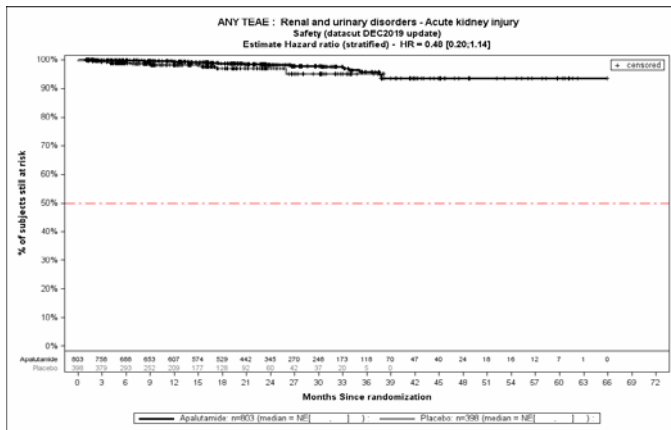


Abbildung (Anhang) 190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

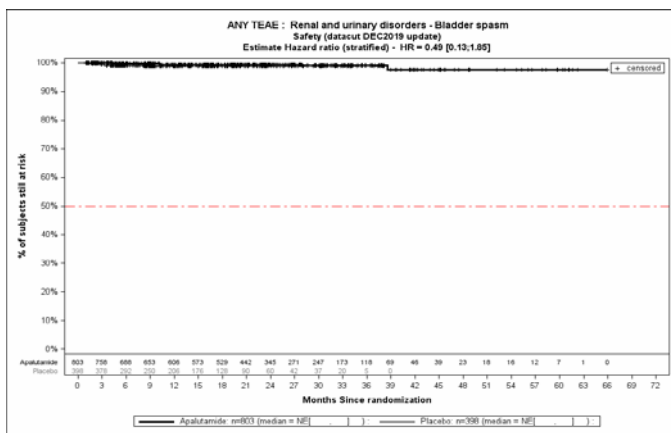


Abbildung (Anhang) 191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Blasenspasmus, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

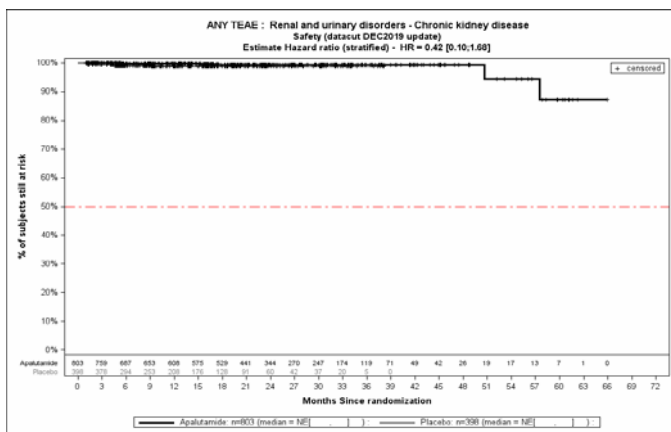


Abbildung (Anhang) 192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Chronische Nierenerkrankung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

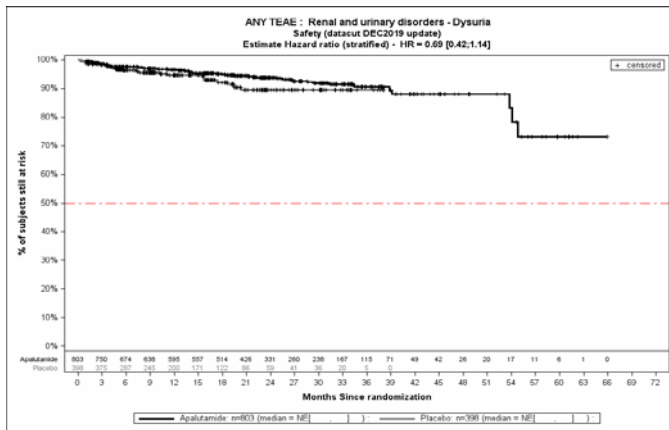


Abbildung (Anhang) 193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dysurie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

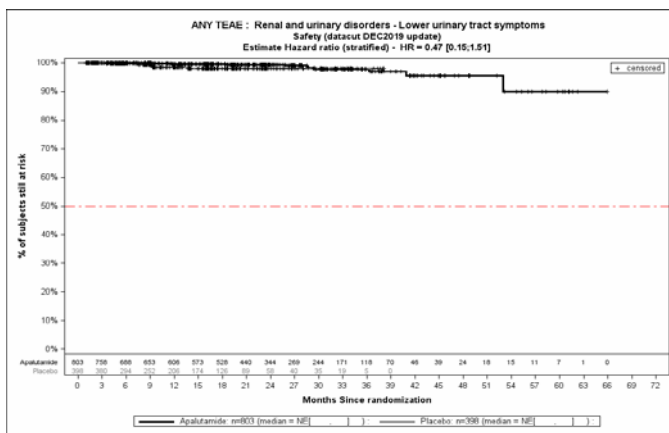


Abbildung (Anhang) 194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Symptome der unteren Harnwege, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

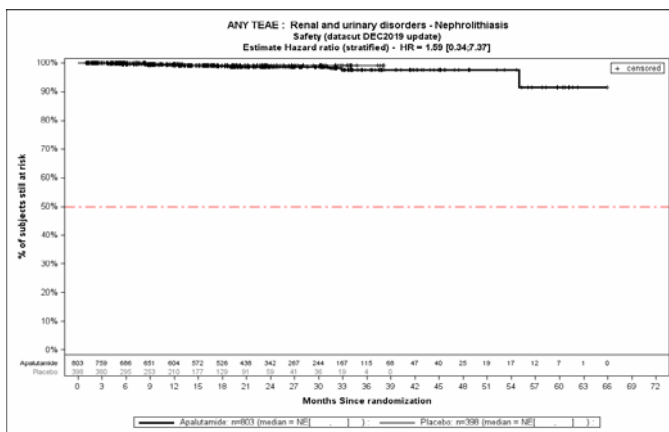


Abbildung (Anhang) 195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nephrolithiasis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

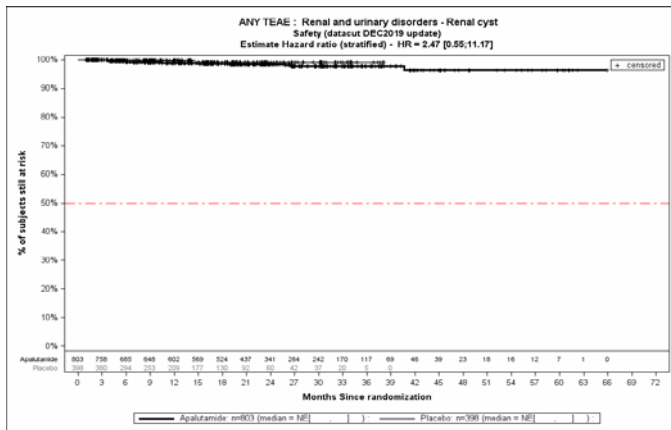


Abbildung (Anhang) 196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nierenzyste, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

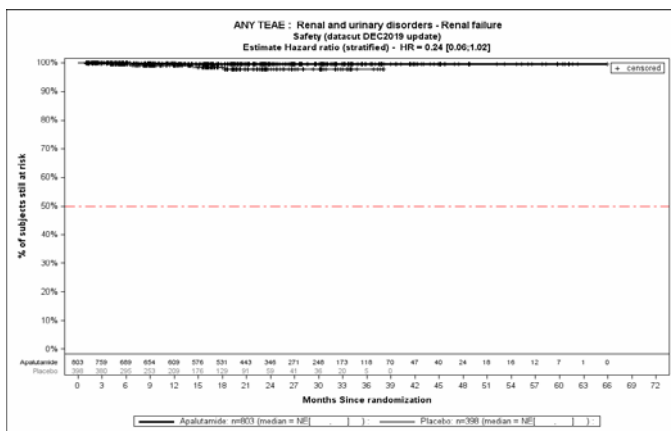


Abbildung (Anhang) 197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nierenversagen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

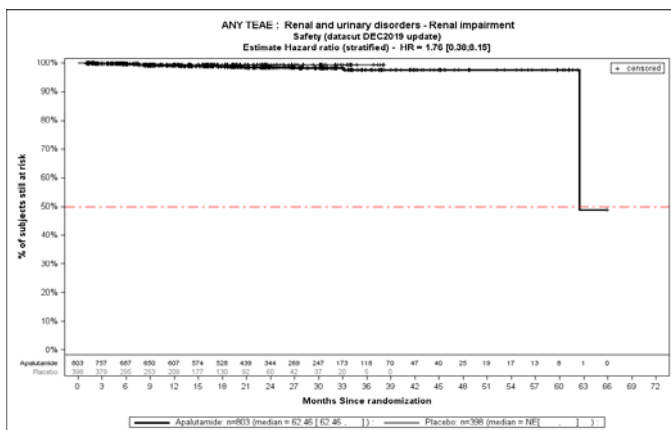


Abbildung (Anhang) 198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

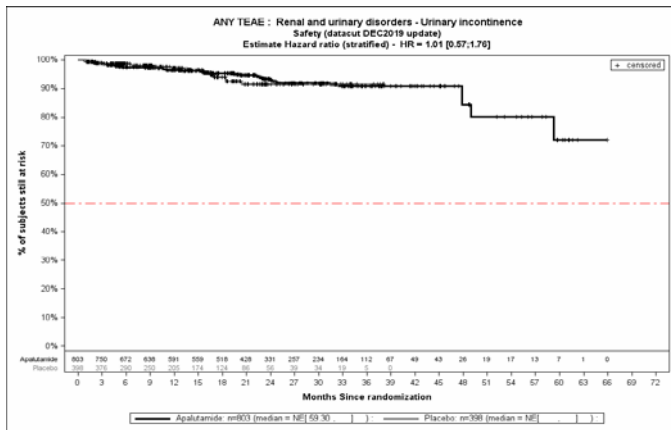


Abbildung (Anhang) 199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Harninkontinenz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

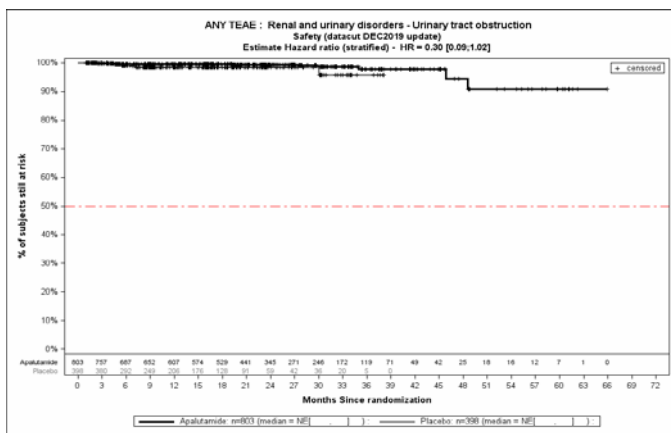


Abbildung (Anhang) 200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Harnwegsobstruktion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

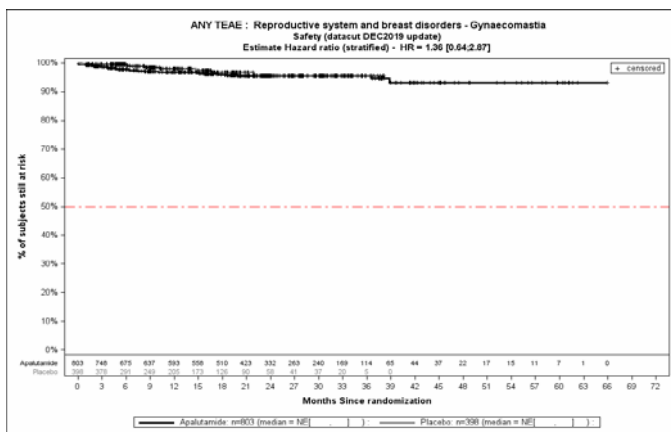


Abbildung (Anhang) 201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gynäkomastie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

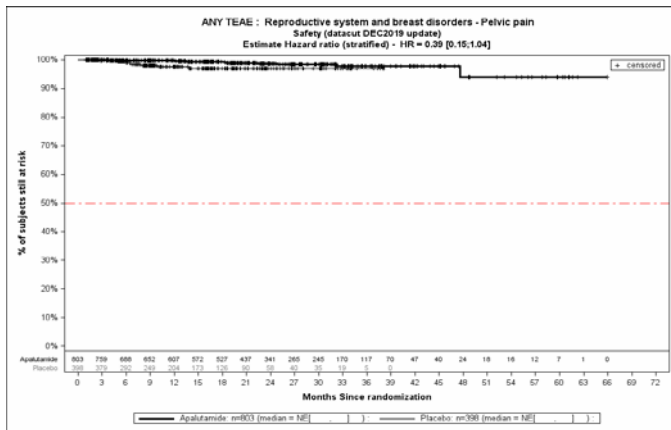


Abbildung (Anhang) 202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Beckenschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

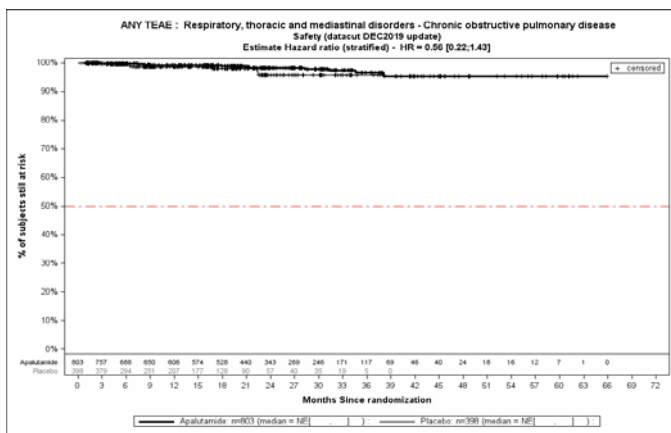


Abbildung (Anhang) 203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

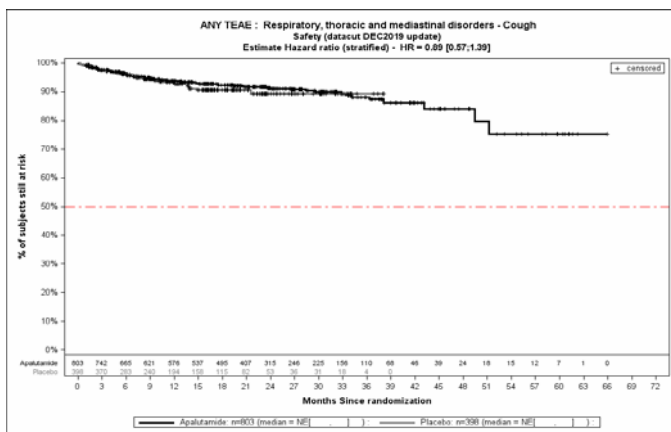


Abbildung (Anhang) 204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Husten, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

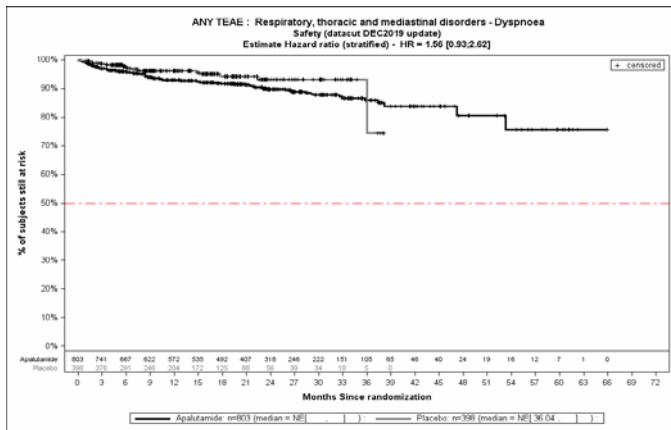


Abbildung (Anhang) 205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dyspnoe, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

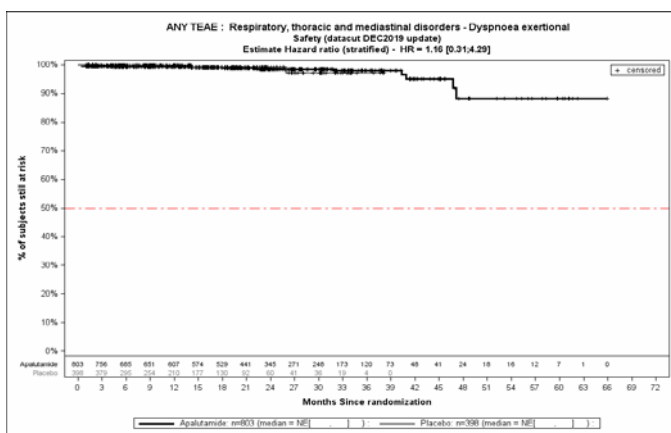


Abbildung (Anhang) 206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Belastungsdyspnoe, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

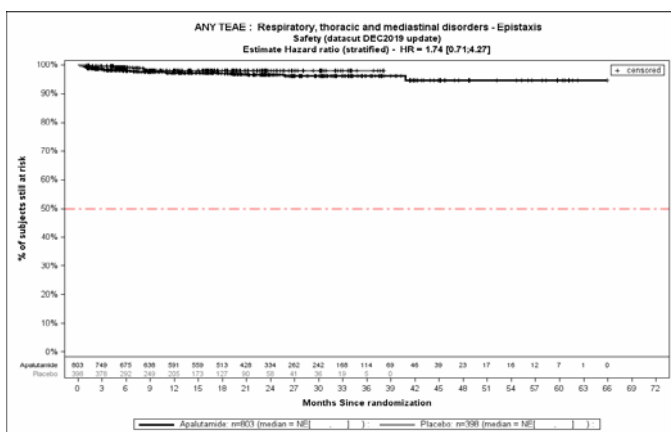


Abbildung (Anhang) 207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Epistaxis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

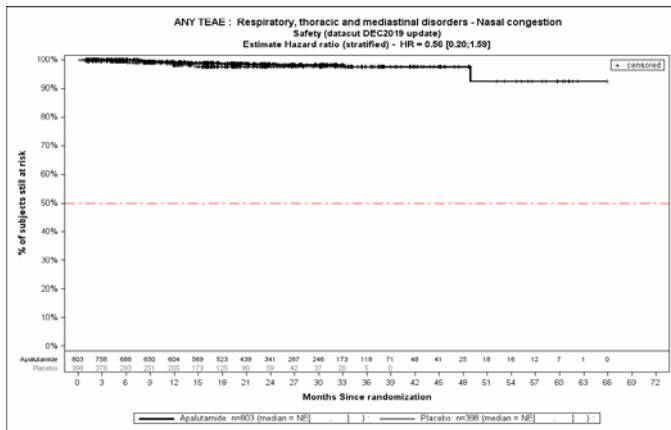


Abbildung (Anhang) 208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nasenverstopfung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

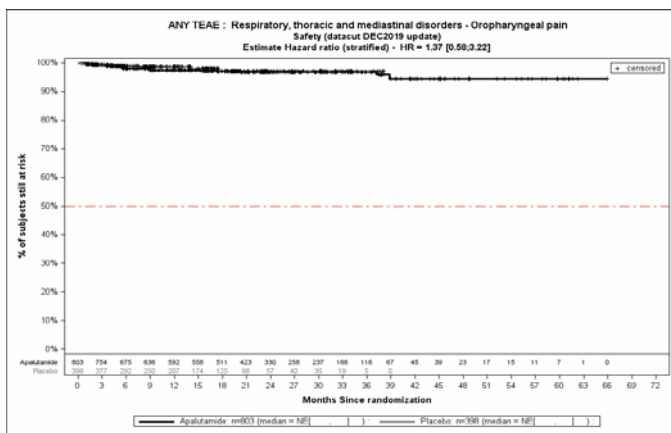


Abbildung (Anhang) 209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen im Oropharynx, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

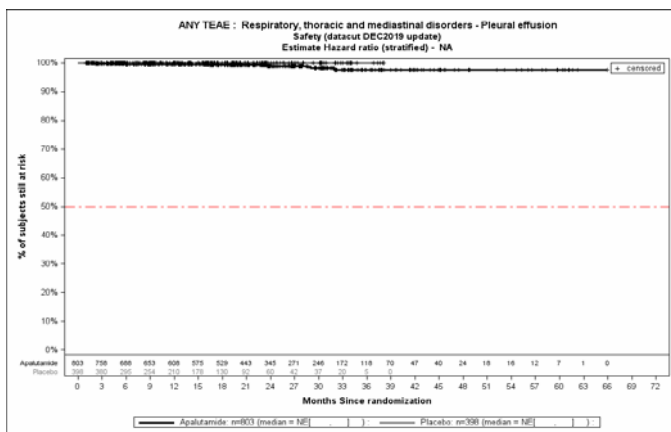


Abbildung (Anhang) 210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Pleuraerguss, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

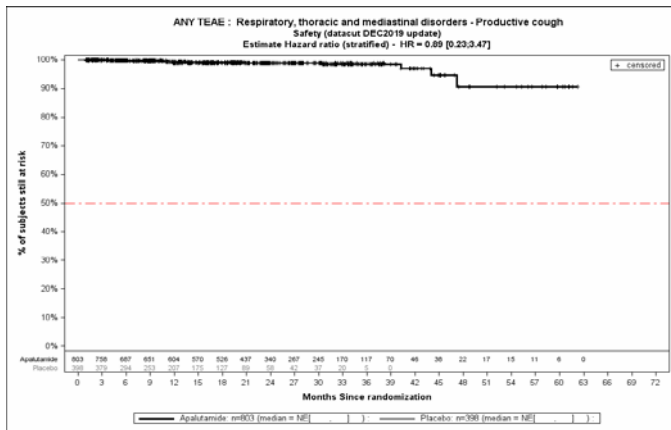


Abbildung (Anhang) 211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Husten mit Auswurf, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

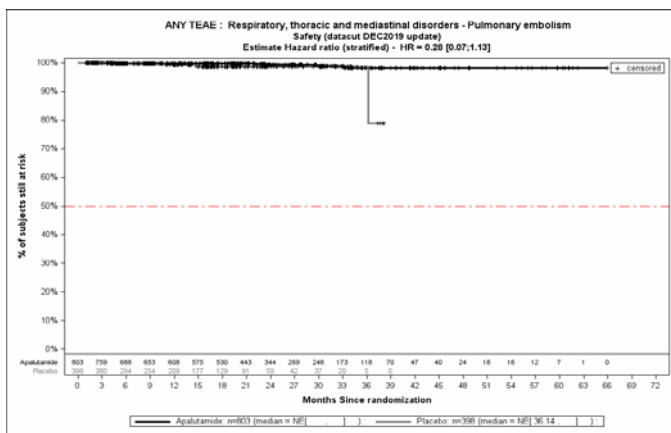


Abbildung (Anhang) 212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lungenembolie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

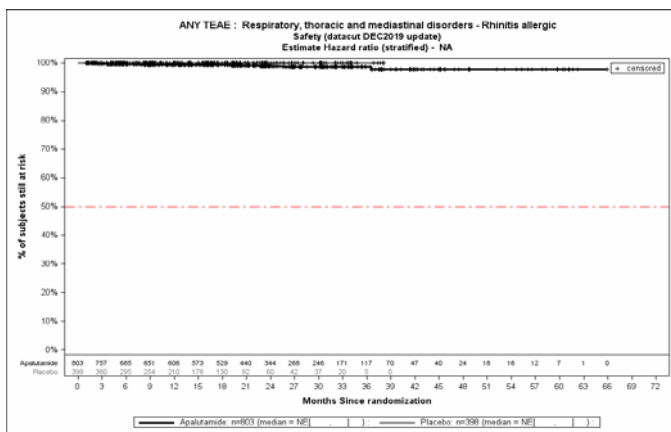


Abbildung (Anhang) 213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Allergische Rhinitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

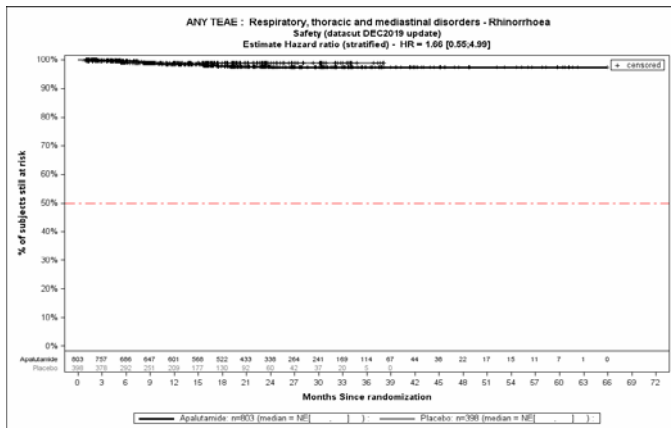


Abbildung (Anhang) 214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rhinorrhoe, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

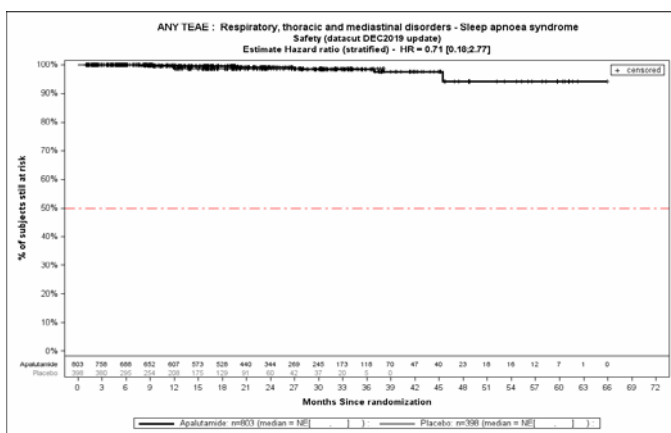


Abbildung (Anhang) 215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schlafapnoe-Syndrom, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

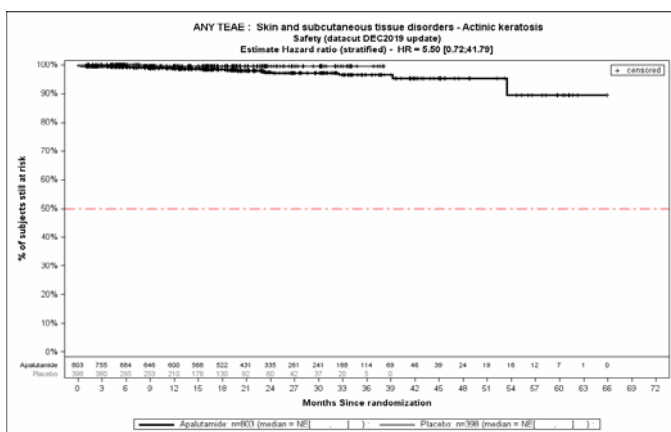


Abbildung (Anhang) 216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Keratosis actinica, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

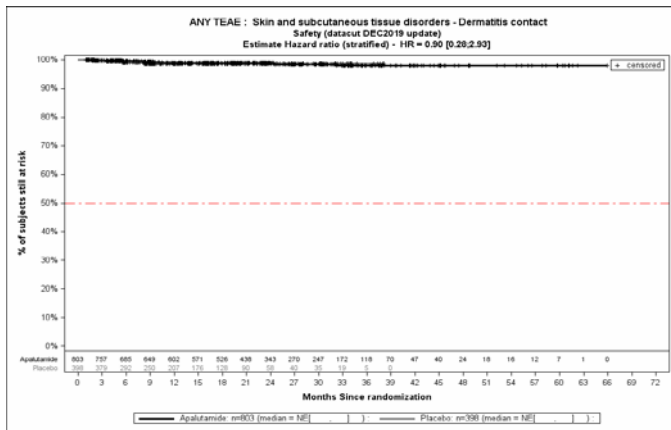


Abbildung (Anhang) 217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kontaktdermatitis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

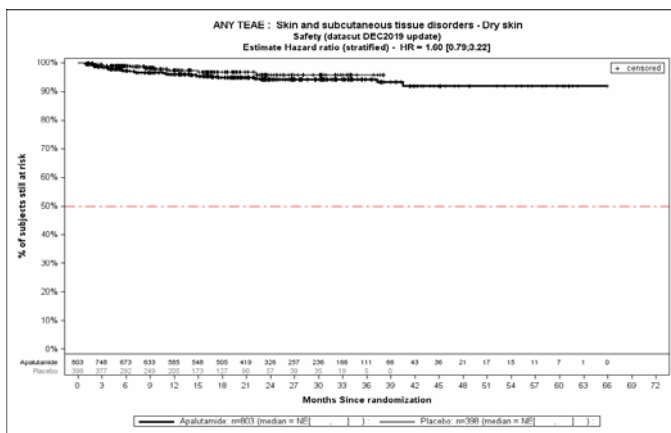


Abbildung (Anhang) 218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Trockene Haut, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

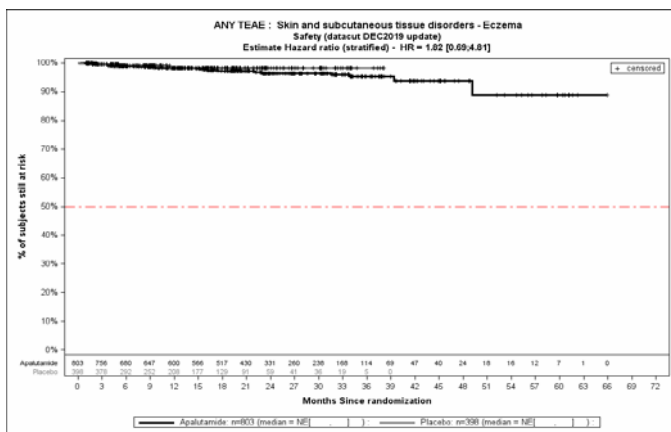


Abbildung (Anhang) 219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ekzem, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

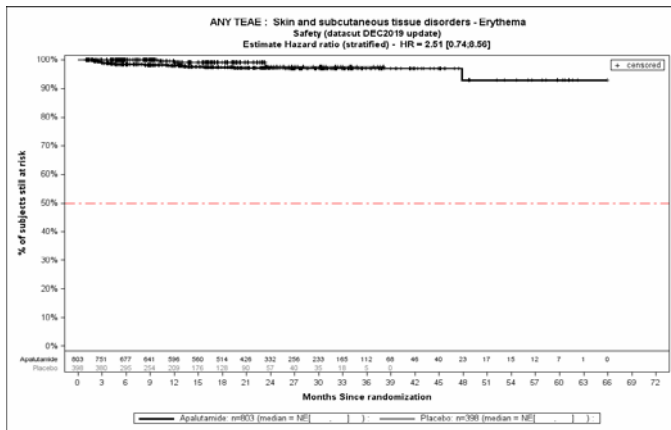


Abbildung (Anhang) 220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erythem, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

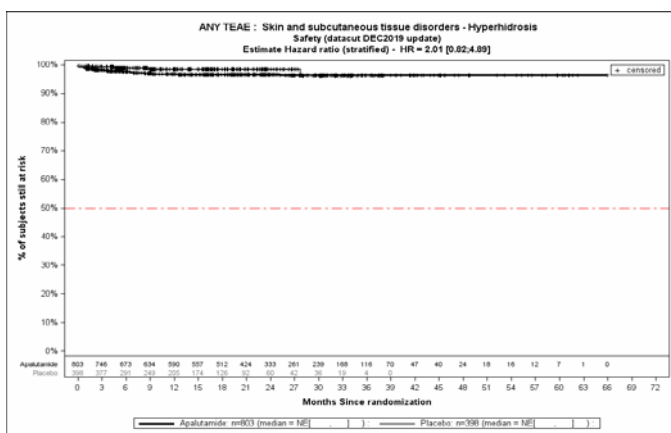


Abbildung (Anhang) 221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperhidrose, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

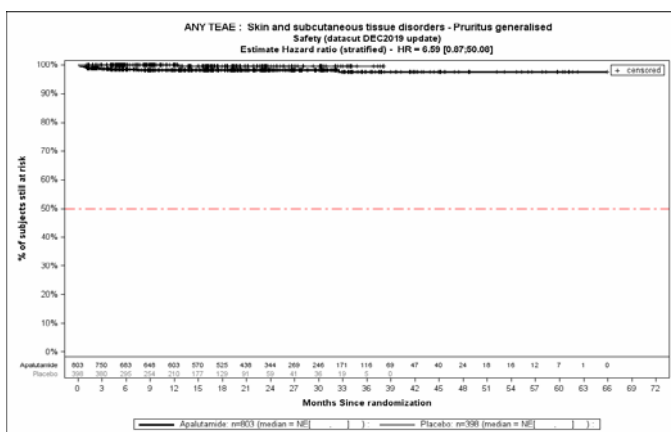


Abbildung (Anhang) 222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Pruritus generalisiert, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

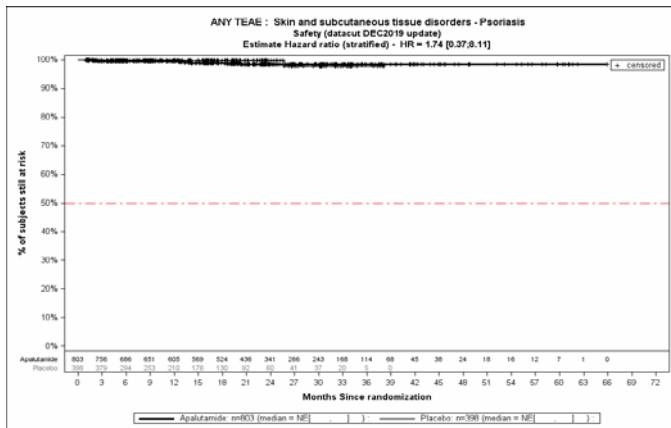


Abbildung (Anhang) 223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Psoriasis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

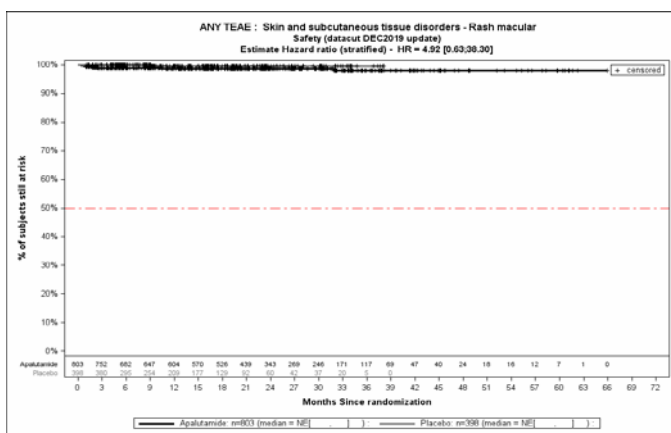


Abbildung (Anhang) 224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Makulöser Ausschlag, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

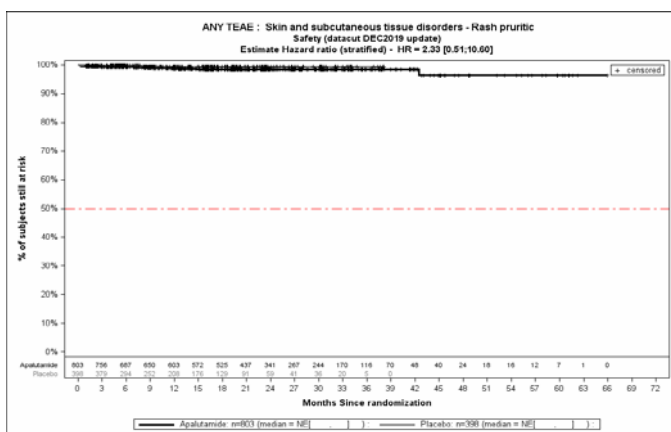


Abbildung (Anhang) 225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ausschlag mit Juckreiz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

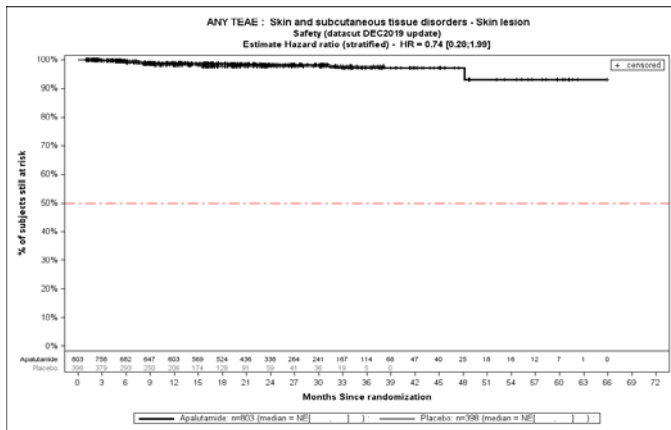


Abbildung (Anhang) 226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hautläsion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

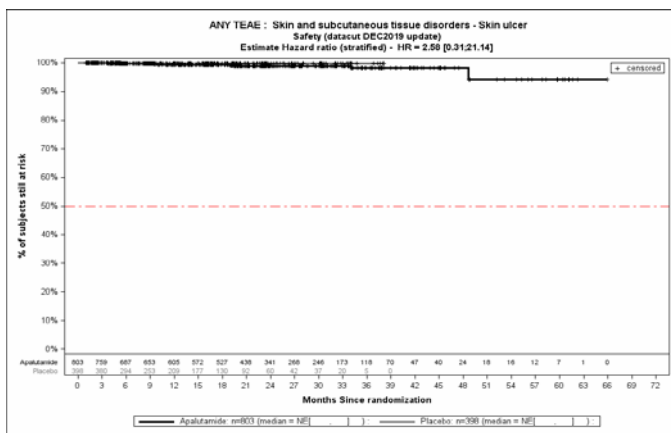


Abbildung (Anhang) 227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hautulkus, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

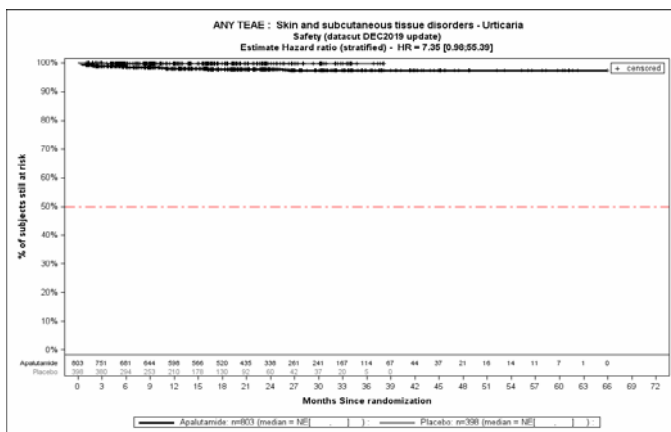


Abbildung (Anhang) 228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Urtikaria, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

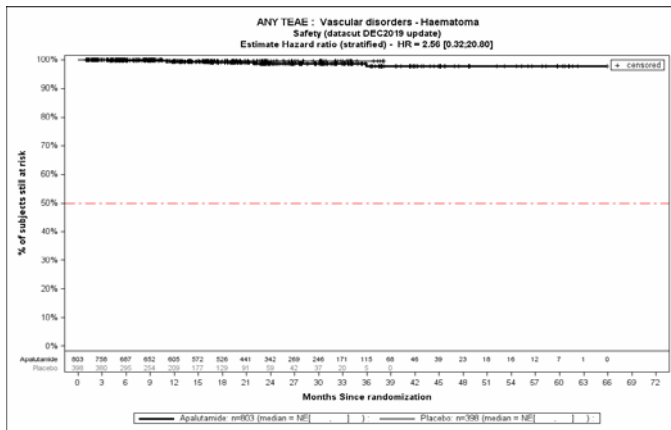


Abbildung (Anhang) 229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hämatom, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

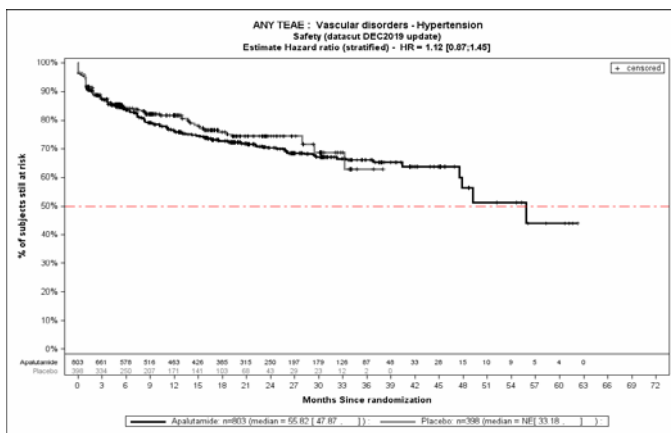


Abbildung (Anhang) 230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypertonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

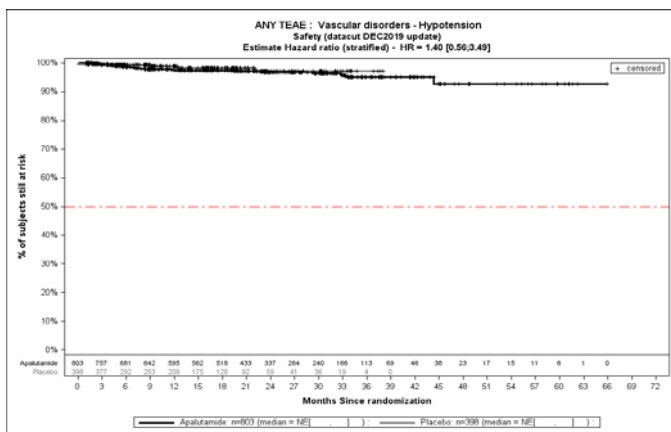


Abbildung (Anhang) 231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypotonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

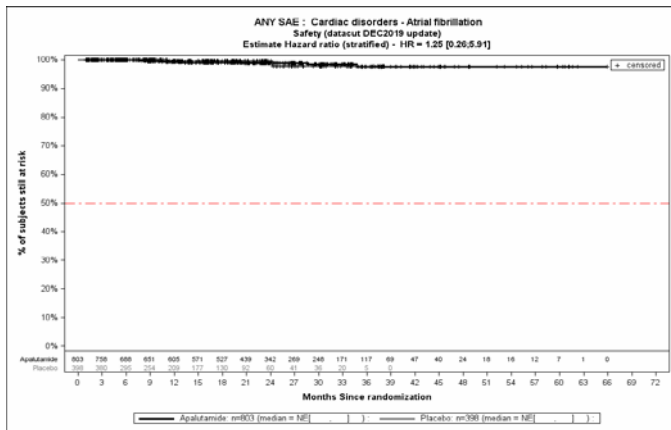


Abbildung (Anhang) 232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

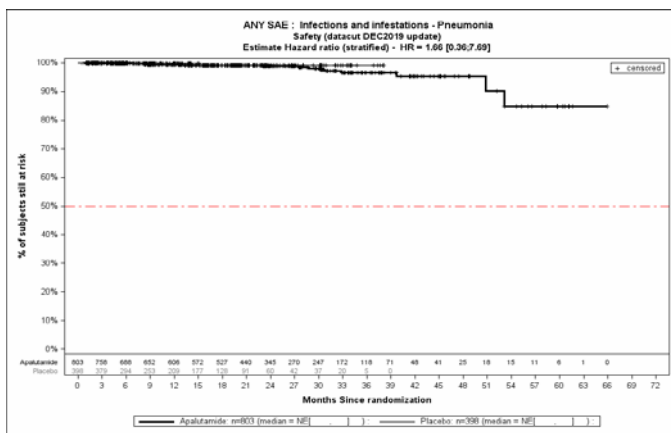


Abbildung (Anhang) 233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Pneumonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

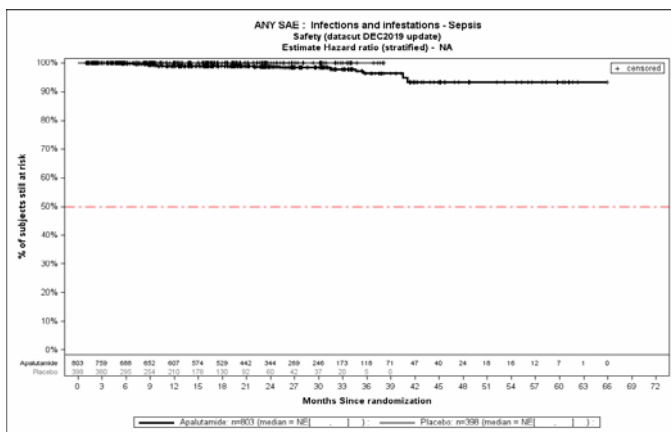


Abbildung (Anhang) 234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Sepsis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

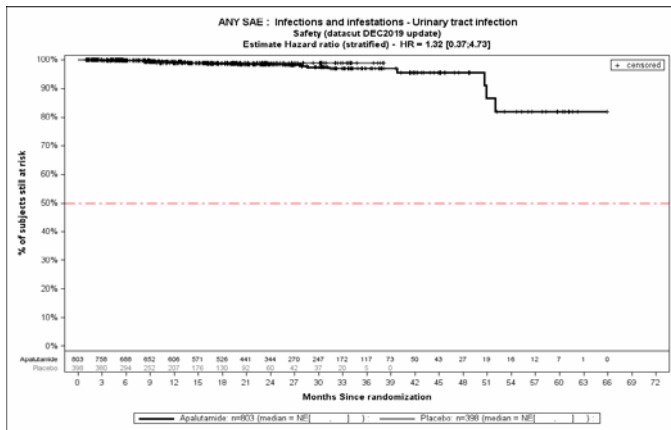


Abbildung (Anhang) 235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

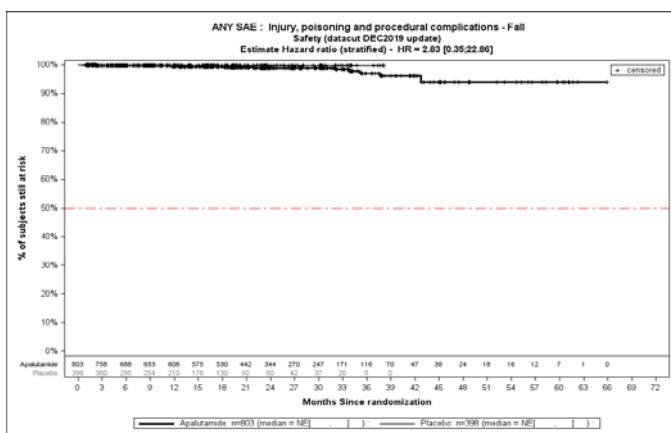


Abbildung (Anhang) 236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Sturz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

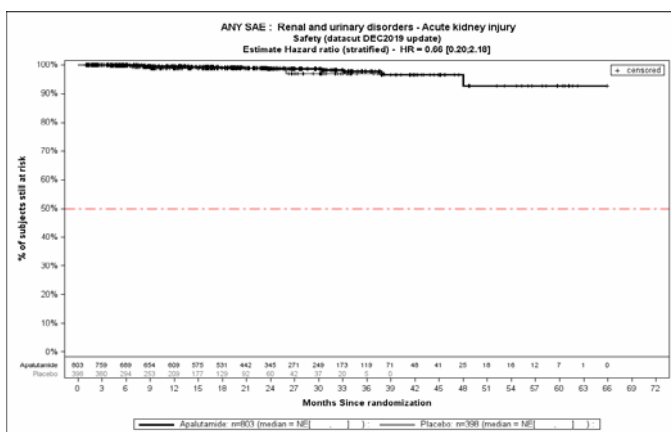


Abbildung (Anhang) 237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

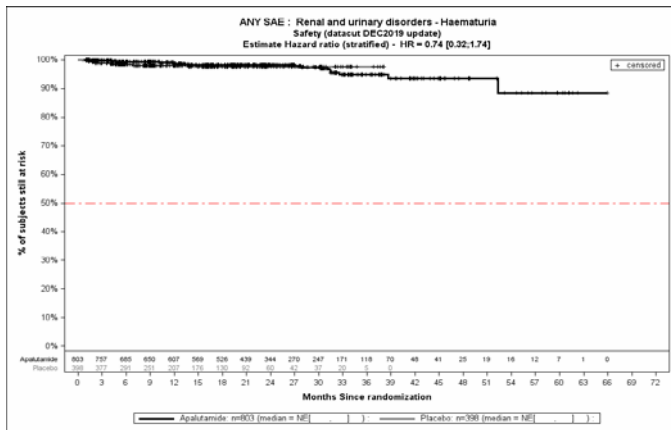


Abbildung (Anhang) 238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Hämaturie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

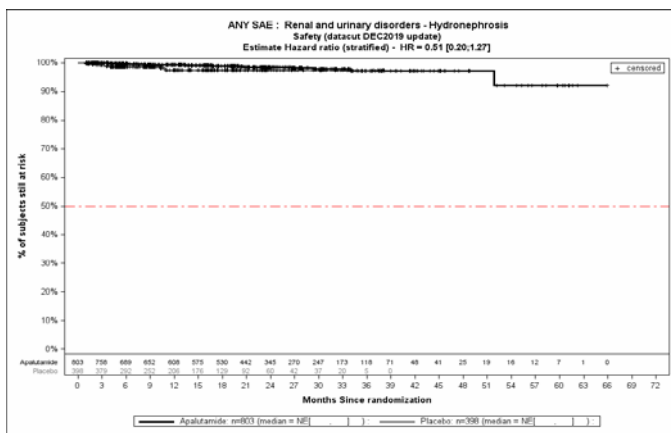


Abbildung (Anhang) 239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Hydronephrose, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

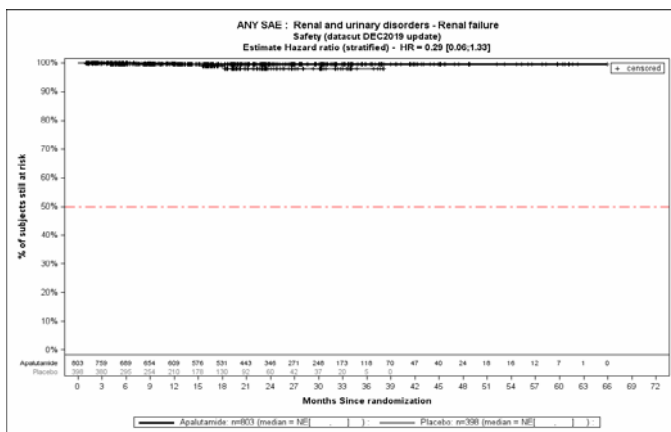


Abbildung (Anhang) 240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Nierenversagen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

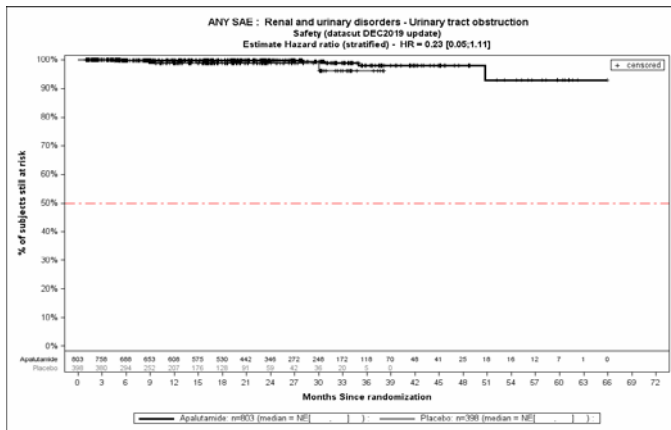


Abbildung (Anhang) 241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - PT Harnwegsobstruktion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

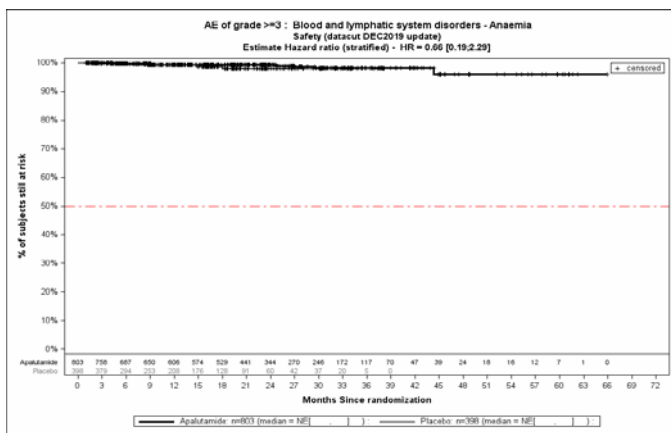


Abbildung (Anhang) 242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Anämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

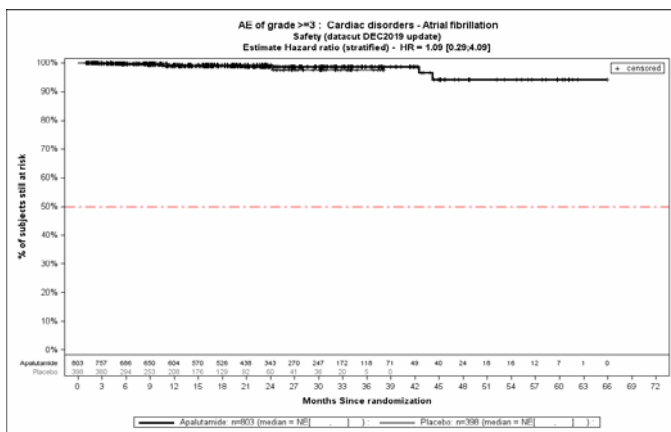


Abbildung (Anhang) 243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Vorhofflimmern, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

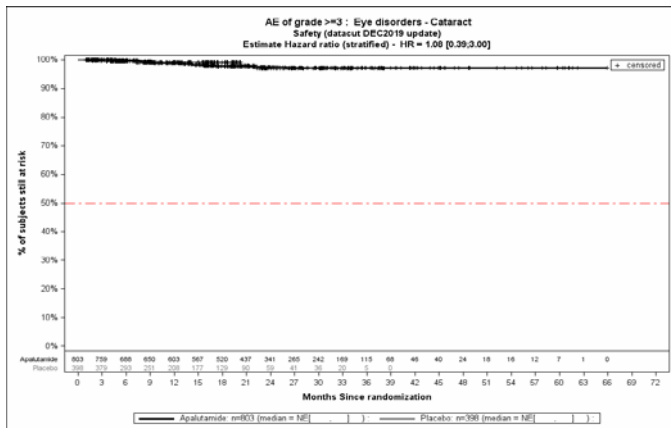


Abbildung (Anhang) 244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Katarakt, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

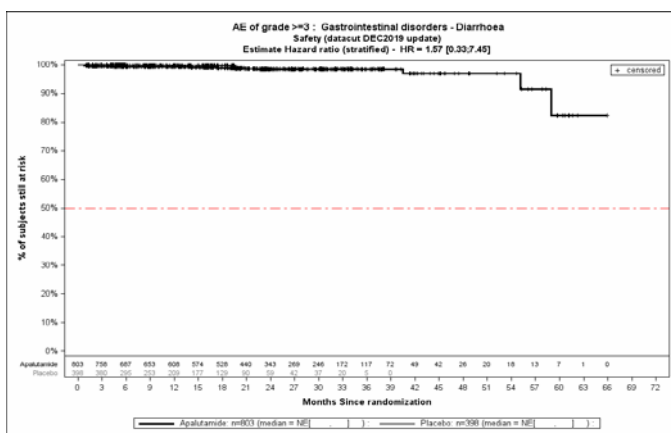


Abbildung (Anhang) 245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Diarrhö, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

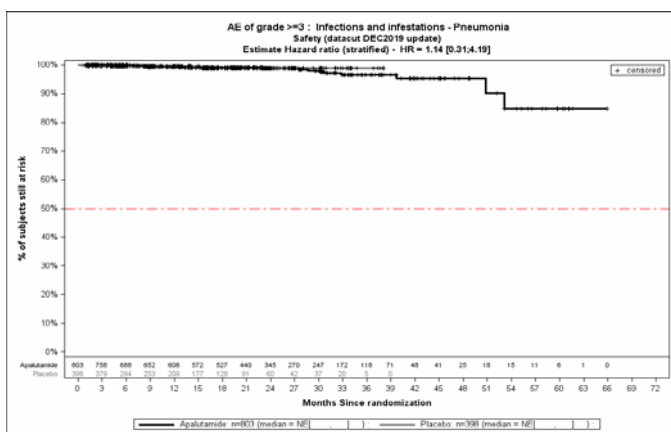


Abbildung (Anhang) 246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Pneumonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

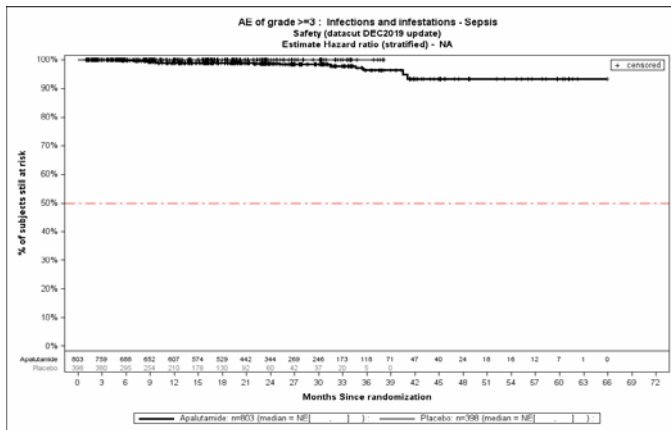


Abbildung (Anhang) 247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Sepsis, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

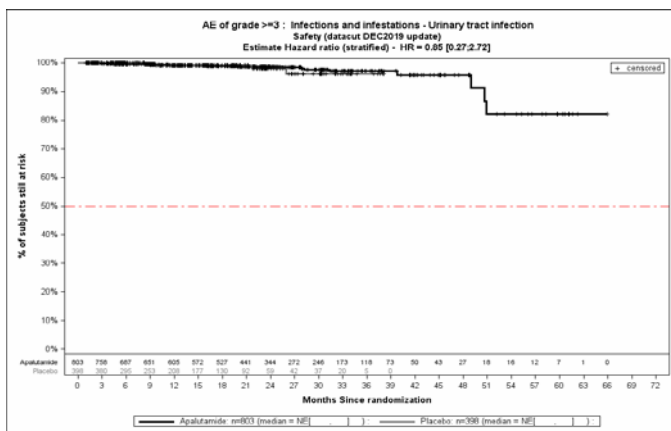


Abbildung (Anhang) 248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

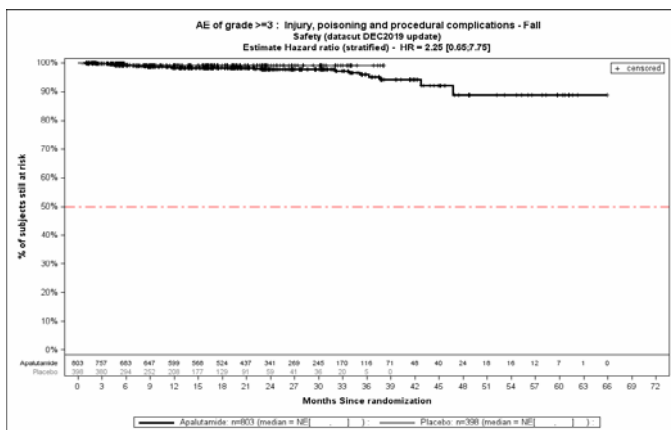


Abbildung (Anhang) 249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Sturz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

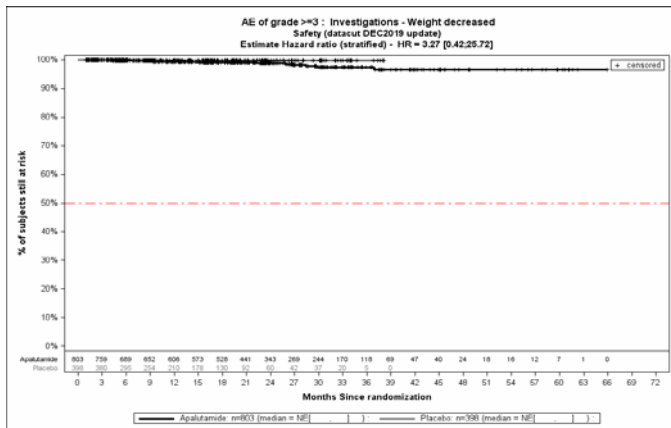


Abbildung (Anhang) 250: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Gewicht erniedrigt, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

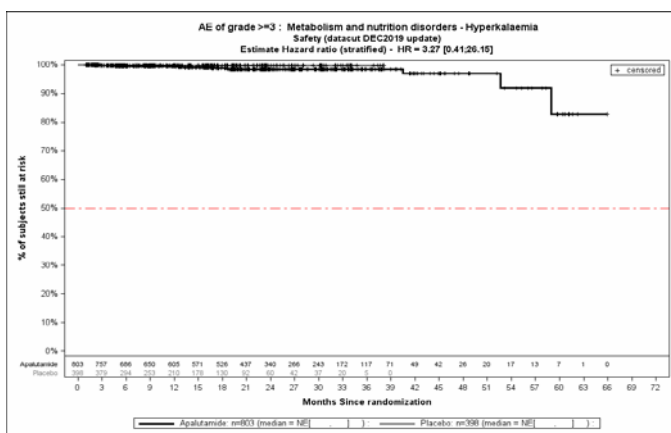


Abbildung (Anhang) 251: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Hyperkaliämie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

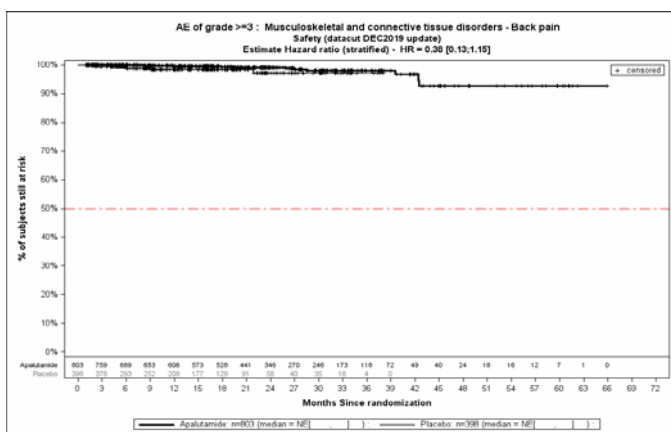


Abbildung (Anhang) 252: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Rückenschmerzen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

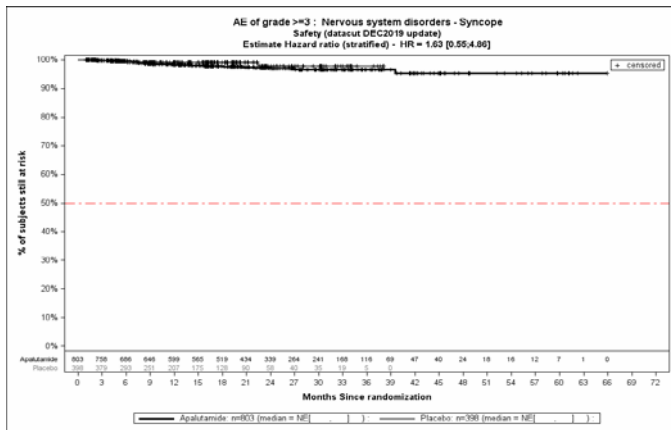


Abbildung (Anhang) 253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Synkope, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

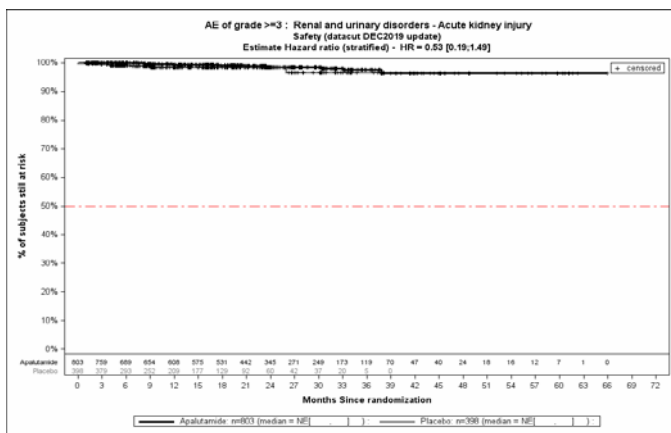


Abbildung (Anhang) 254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

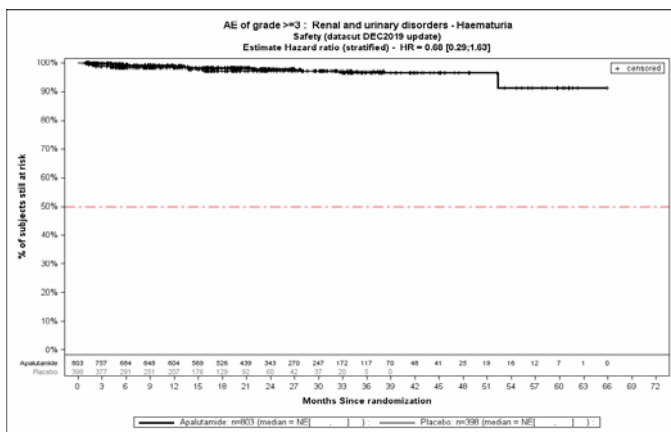


Abbildung (Anhang) 255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Hämaturie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

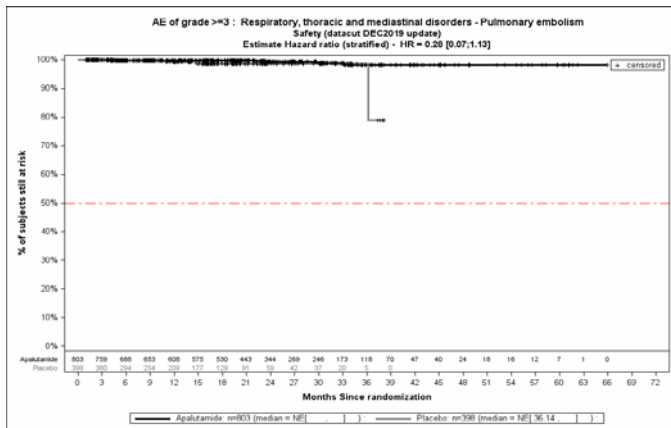


Abbildung (Anhang) 256: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Lungenembolie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

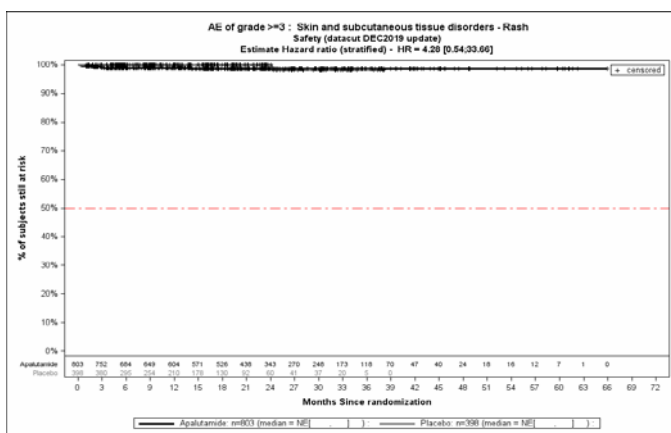


Abbildung (Anhang) 257: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Ausschlag, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

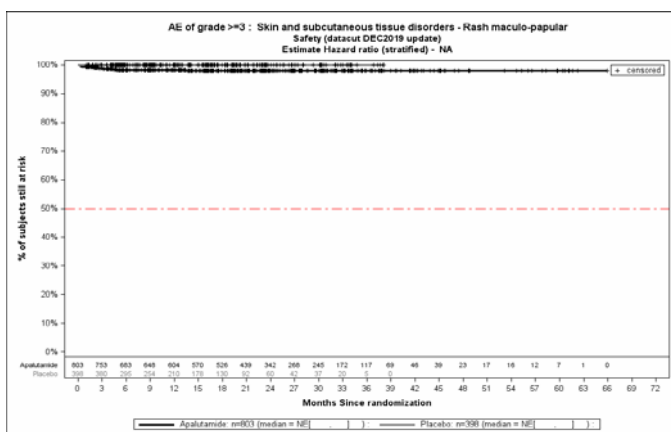


Abbildung (Anhang) 258: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Ausschlag makulo-papulös, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

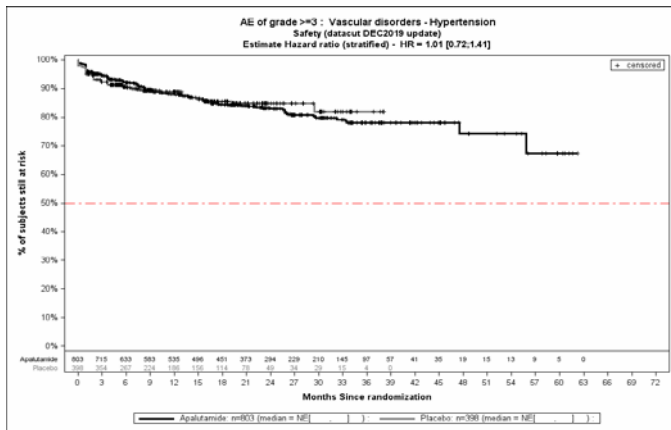


Abbildung (Anhang) 259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Hypertonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

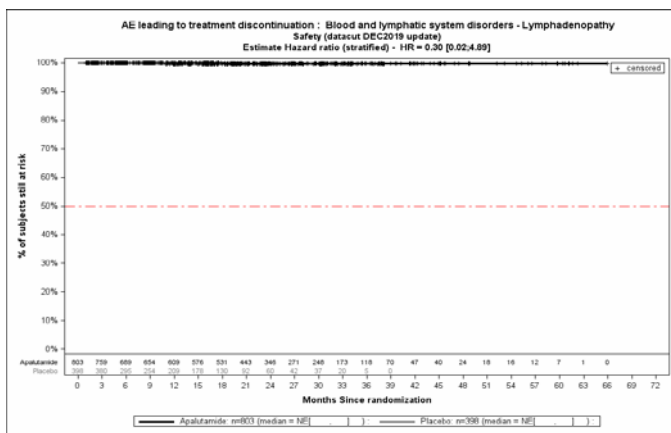


Abbildung (Anhang) 260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Lymphadenopathie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

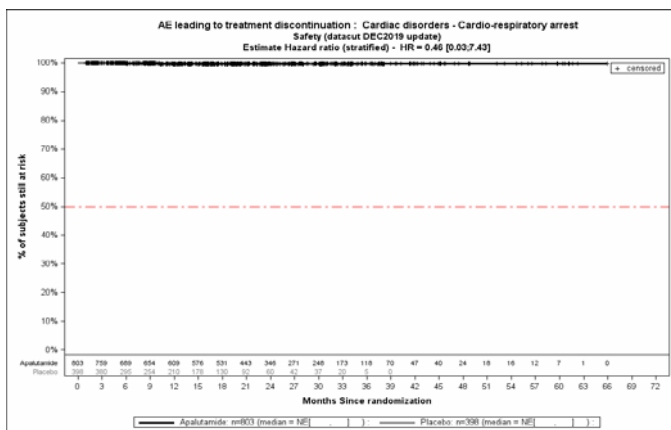


Abbildung (Anhang) 261: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Herz- und Atemstillstand, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

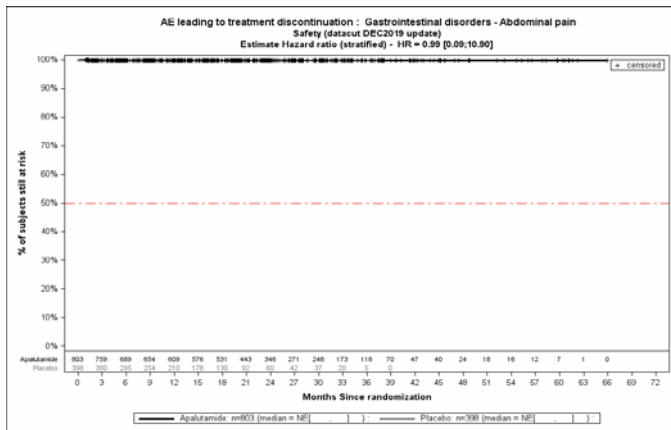


Abbildung (Anhang) 262: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

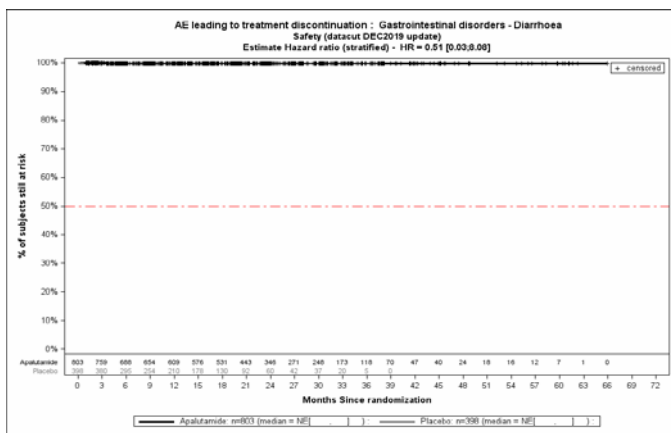


Abbildung (Anhang) 263: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Diarrhö, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

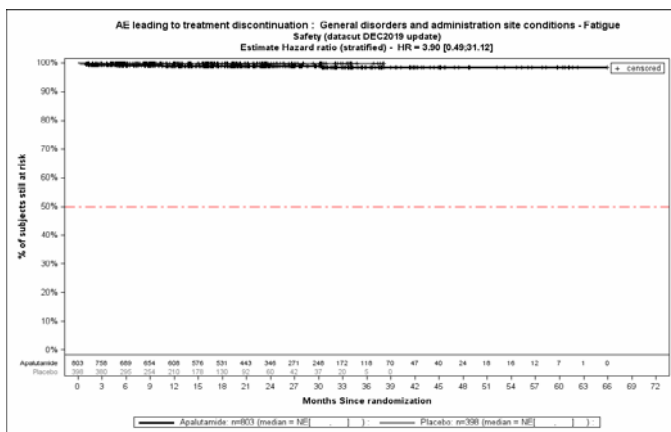


Abbildung (Anhang) 264: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Ermüdung, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

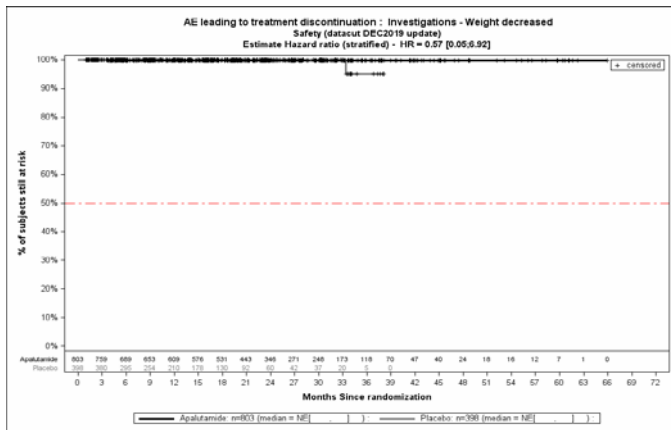


Abbildung (Anhang) 265: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Gewicht erniedrigt, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

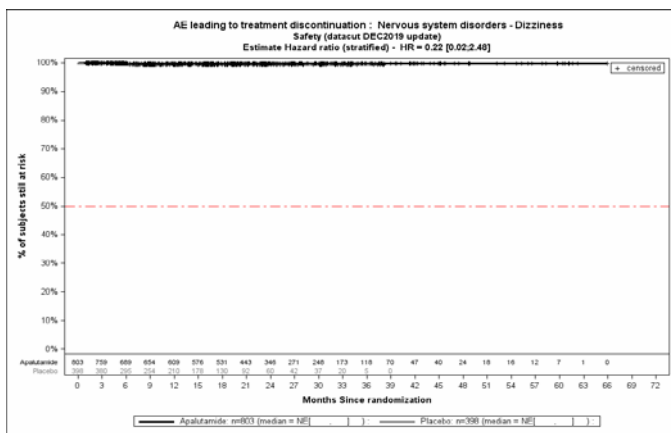


Abbildung (Anhang) 266: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Schwindelgefühl, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

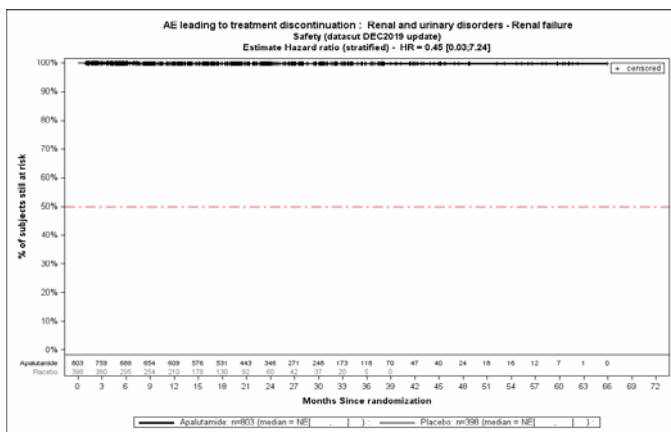


Abbildung (Anhang) 267: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Nierenversagen, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

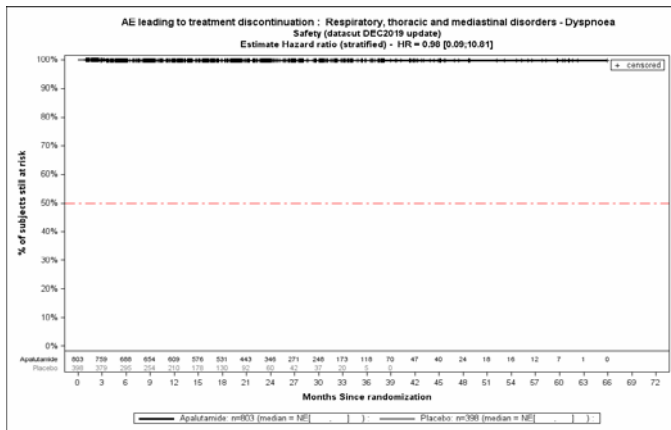


Abbildung (Anhang) 268: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Dyspnoe, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

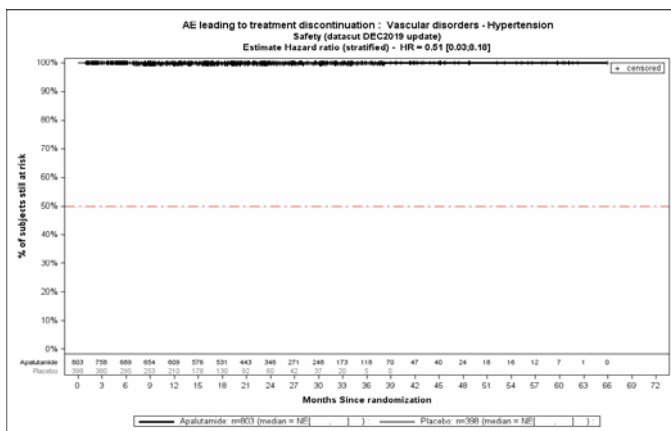


Abbildung (Anhang) 269: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - PT Hypertonie, Safety-Population, 3. Datenschnitt, Studie SPARTAN

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN, Datenschnitt vom 1.12.2019. 2020.