

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Gozetotid (Locametz<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 4 A**

*Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>17</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>21</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik .....	33
4.2.1 Fragestellung .....	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika .....	43
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität.....	44
4.2.5.2.2.1 Mortalität .....	45
4.2.5.2.2.2 Morbidität .....	45
4.2.5.2.2.3 Lebensqualität.....	50
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit .....	52
4.2.5.2.3 Statistische Auswertung .....	55
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	69
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	70
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	72
4.3.1.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen VISION .....	77
4.3.1.2.1.2	Demographische Charakteristika zu Studienbeginn .....	97
4.3.1.2.1.3	Krankheitsbezogene Charakteristika zu Studienbeginn .....	100
4.3.1.2.1.4	Eignungskriterien für die Gallium-( <sup>68</sup> Ga-)Gozetotid-basierten PET/CT-Scans und Stratifikationsfaktoren .....	106
4.3.1.2.1.5	Vorangegangene Krebstherapien .....	109
4.3.1.2.1.6	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext .....	127
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	127
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	128
4.3.1.3.1	Gesamtüberleben .....	130
4.3.1.3.1.1	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben .....	134
4.3.1.3.2	Radiographisches progressionsfreies Überleben .....	139
4.3.1.3.3	Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis .....	143
4.3.1.3.4	Schmerzen .....	153
4.3.1.3.4.1	Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF .....	157
4.3.1.3.4.2	Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P .....	170
4.3.1.3.4.3	Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums .....	174
4.3.1.3.5	Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS .....	177
4.3.1.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P .....	183
4.3.1.3.7	Unerwünschte Ereignisse .....	219
4.3.1.3.7.1	Unerwünschte Ereignisse unter Gallium-( <sup>68</sup> Ga-)Gozetotid .....	223
4.3.1.3.7.2	Unerwünschte Ereignisse unter ( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvivotidtetraacetat + BSC/BSoC bzw. BSC/BSoC .....	226
4.3.1.3.8	Subgruppenanalysen – RCT .....	253
4.3.1.3.8.1	Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie VISION .....	255
4.3.1.3.8.2	Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VISION .....	258
4.3.1.3.8.3	Subgruppenanalysen für die Studie VISION .....	268
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	292
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	292
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	292
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	292
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	293
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	293
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	293
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	296
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	296
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	296
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	296
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	297
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	298

4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	298
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	299
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	300
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	300
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	300
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	301
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	301
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	301
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	302
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	302
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	302
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	302
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	304
4.4.2.1	Eignung der Studie VISION zur Bewertung des unabhängigen Zusatznutzen von Gozetotid .....	304
4.4.2.2	Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie VISION .....	305
4.4.2.3	Beschreibung des Zusatznutzens von Gozetotid .....	311
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	313
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	314
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	314
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	314
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	314
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	314
4.6	Referenzliste.....	316
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>323</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>327</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>330</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>331</b>
	<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>366</b>
	<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>382</b>
	<b>Anhang 4-G : Ergänzende Analysen .....</b>	<b>407</b>
	Anhang 4-G.1 : Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term unter Gallium-( <sup>68</sup> Ga-)Gozetotid .....	408
	Anhang 4-G.1.1 : UE jeglichen Schweregrads .....	408
	Anhang 4-G.1.2 : Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ).....	414
	Anhang 4-G.1.3 : Schwerwiegende UE.....	416
	Anhang 4-G.2 : Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term unter ( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC bzw. BSC/BSoC .....	418
	Anhang 4-G.2.1 : UE jeglichen Schweregrads .....	418

Anhang 4-G.2.2 : Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ).....	504
Anhang 4-G.2.3 : Schwerwiegende UE.....	525
Anhang 4-G.2.4 : Therapieabbruch beider Komponenten ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtetraaxetan und BSC/BSoC) aufgrund UE .....	538
Anhang 4-G.2.5 : Therapieabbruch entweder von ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtetraaxetan oder BSC/BSoC aufgrund UE.....	550
Anhang 4-G.3 : Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM .....	569
Anhang 4-G.5 : Subgruppenanalysen (( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC bzw. BSC/BSoC) .....	796
Anhang 4-G.5.1 : Mortalität .....	796
Anhang 4-G.5.1.1 : Gesamtüberleben (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden; PFS-FAS) .....	796
Anhang 4-G.5.1.2 : Gesamtüberleben (Alle randomisierten Patienten; FAS) .....	802
Anhang 4-G.5.2 : Morbidität .....	808
Anhang 4-G.5.2.1 : Radiographisches progressionsfreies Überleben .....	808
Anhang 4-G.5.2.2 : Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis.....	813
Anhang 4-G.5.2.3 : Schmerzen.....	830
Anhang 4-G.5.2.3.1 : Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF ...	830
Anhang 4-G.5.2.3.2 : Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P.....	853
Anhang 4-G.5.2.3.3 : Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums .....	858
Anhang 4-G.5.2.4 : Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS .....	869
Anhang 4-G.5.3 : Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	874
Anhang 4-G.5.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P .....	874
Anhang 4-G.5.4 : Verträglichkeit .....	927
Anhang 4-G.5.4.1 : Gesamtraten UE.....	927
Anhang 4-G.5.4.2 : Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten.....	949
Anhang 4-G.5.4.3 : UE von besonderem Interesse .....	965
Anhang 4-G.5.4.4 : Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term .....	1024
Anhang 4-G.5.4.4.1 : UE jeglichen Schweregrads.....	1024
Anhang 4-G.5.4.4.2 : Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ).....	1064
Anhang 4-G.5.4.4.3 : Schwerwiegende UE.....	1073
Anhang 4-G.6 : Ergebnisse zum Datenschnitt vom 28. Juni 2021.....	1077
Anhang 4-G.6.1 : Gesamtraten UE.....	1077
Anhang 4-G.6.2 : Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten.....	1082
Anhang 4-G.6.3 : UE von besonderem Interesse .....	1085
Anhang 4-G.6.3.1 : UE von besonderem Interesse (jeglicher Schweregrad).....	1085
Anhang 4-G.6.3.2 : UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad 1-2).....	1098
Anhang 4-G.6.3.3 : UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	1110
Anhang 4-G.6.3.4 : UE von besonderem Interesse (Schwerwiegend) .....	1121
Anhang 4-G.6.4 : Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term .....	1132
Anhang 4-G.6.4.1 : UE jeglichen Schweregrads nach System Organ Class und Preferred Term .....	1132
Anhang 4-G.6.4.2 : Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ).....	1218
Anhang 4-G.6.4.3 : Schwerwiegende UE.....	1239

Anhang 4-G.6.4.4 : Therapieabbruch beider Komponenten (( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan und BSC/BSoC) aufgrund UE .....	1252
Anhang 4-G.6.4.5 : Therapieabbruch entweder von ( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan oder BSC/BSoC aufgrund UE .....	1264
Anhang 4-G.7 : Anzahl Zensurierungen zu Tag 1 .....	1283
Anhang 4-G.8 : Begleitmedikation in der Studie VISION (PFS-FAS).....	1285
Anhang 4-G.9 : Wirkstoffe als Teil von BSC/BSoC (PFS-FAS).....	1388
Anhang 4-G.10 : Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien in der Studie VISION...	1398
Anhang 4-G.10.1 : Patienten, die eine Dosis Gallium-( <sup>68</sup> Ga-)Gozetotid erhalten haben (PSMA-11 Safety Analysis Set) .....	1398
Anhang 4-G.10.2 : Patienten, die die randomisierte Studienmedikation erhalten haben .....	1408
Anhang 4-G.11 : Krebsbedingte Folgetherapien (PFS-FAS).....	1418
Anhang 4-G.12 : Patientenfluss aller randomisieren Patienten im Vergleich zu Patienten, die vor bzw. am oder nach dem 5. März 2019 randomisiert wurden.....	1421
Anhang 4-G.12.1 : Patientenfluss aller randomisieren Patienten .....	1421
Anhang 4-G.12.2 : Patientenfluss der Patienten, die vor dem 5. März 2019 randomisiert wurden .....	1427
Anhang 4-G.12.3 : Patientenfluss der Patienten, die am oder nach dem 5. März 2019 randomisiert wurden .....	1432

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	23
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie VISION .....	25
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	35
Tabelle 4-4: Analysierte Responsekriterien für die Subskalen des BPI-SF.....	48
Tabelle 4-5: Analysierte Responsekriterien für die (Sub-)Skalen des FACT-P .....	51
Tabelle 4-6: Liste der ausgeschlossenen UE (nach PT) und Prozeduren im Zusammenhang mit einem SSE .....	53
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-14: Übersicht über die Analysepopulationen – VISION-Studie.....	81
Tabelle 4-15: Exposition mit Gallium-( <sup>68</sup> Ga-)Gozetotid (PSMA-11 Safety Analysis Set).....	87
Tabelle 4-16: Behandlungs- und Beobachtungsdauer mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	88
Tabelle 4-17: Dauer der Behandlung mit ( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidetraxetan und Überblick über die Zyklen (PFS-FAS).....	91
Tabelle 4-18: Dauer der Behandlung mit BSC/BSoC.....	94
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographische Charakteristika zu Studienbeginn - PSMA-11 Safety Analysis Set) .....	97
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Demographische Charakteristika zu Studienbeginn - PFS-FAS).....	98
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsbezogene Charakteristika - PSMA-11 Safety Analysis Set).....	100

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Krankheitsbezogene Charakteristika - PFS-FAS) .....	103
Tabelle 4-23: Eignungskriterien der Patienten für die Gallium-( <sup>68</sup> Ga-)Gozetotid-basierten PET/CT-Scans (PSMA-11 Safety Analysis Set).....	106
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Stratifikationsfaktoren - PFS-FAS) .....	108
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorangegangene krebsbedingte Operationen - PSMA-11 Safety Analysis Set) .....	110
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Vorangegangene krebsbedingte Operationen - PFS-FAS).....	111
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorangegangene krebsbedingte Strahlentherapie - PSMA-11 Safety Analysis Set) .....	112
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Vorangegangene krebsbedingte Strahlentherapie - PFS-FAS).....	112
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorangegangene krebsbedingte systemische Therapie – PSMA-11 Safety Analysis Set) .....	113
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorangegangene letzte Taxan-Therapie - PSMA-11 Safety Analysis Set).....	115
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien – PSMA-11 Safety Analysis Set) .....	118
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Vorangegangene krebsbedingte systemische Therapie – PFS-FAS).....	121
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Vorangegangene letzte Taxan-Therapie - PFS- FAS).....	122
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien – PFS-FAS) .....	125
Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	133
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	134
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (FAS).....	136

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Radiographisches progressionsfreies Überleben .....	139
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS) .....	141
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis .....	143
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	144
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS) .....	145
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Schmerzen .....	153
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-49: Rücklaufquoten der Subskala „Stärkster Schmerz“ des BPI-SF Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	157
Tabelle 4-50: Rücklaufquoten der Subskala „Schmerzintensität“ des BPI-SF Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).	159
Tabelle 4-51: Rücklaufquoten der Subskala „Beeinträchtigung durch Schmerz“ des BPI-SF Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	161
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (PFS-FAS).....	163
Tabelle 4-53: Rücklaufquoten des Items GP4 „Ich habe Schmerzen“ des FACT-P Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	170
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (PFS-FAS).....	172
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	174
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS .....	177
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-58: Rücklaufquoten des EQ-5D VAS Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS) .....	179
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (PFS-FAS) .....	181

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P .....	183
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	184
Tabelle 4-62: Rücklaufquoten des FACT-G Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS) .....	186
Tabelle 4-63: Rücklaufquoten des TOI nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	188
Tabelle 4-64: Rücklaufquoten des FACT-P Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS) .....	190
Tabelle 4-65: Rücklaufquoten der Domäne PWB des FACT-P Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS) .....	192
Tabelle 4-66: Rücklaufquoten der Domäne SFWB des FACT-P Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS) .....	194
Tabelle 4-67: Rücklaufquoten der Domäne EWB des FACT-P Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS) .....	196
Tabelle 4-68: Rücklaufquoten der Domäne FWB des FACT-P Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS) .....	198
Tabelle 4-69: Rücklaufquoten der Domäne PCS des FACT-P Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS) .....	200
Tabelle 4-70: Rücklaufquoten des FAPSI-8 nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	202
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (PFS-FAS).....	204
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse .....	219
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	222
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (PSMA-11 Safety Analysis Set) .....	223
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Endpunkte Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PSMA-11 Safety Analysis Set). 224	
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation – Zeit bis zum ersten Auftreten (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	226
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten, aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation – Zeit bis zum ersten Auftreten (PFS-FAS Safety Analysis Set).....	233
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Endpunkte Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation - Zeit bis zum ersten Auftreten (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	237

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Endpunkte Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation – Zeit bis zum ersten Auftreten (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	250
Tabelle 4-80 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen .....	255
Tabelle 4-81: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für VISION und alle Effektmodifikatoren (PFS-FAS/ PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	258
Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben (PFS-FAS) .....	268
Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P (PFS-FAS) .....	271
Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtraten UE (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	284
Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten (PFS-FAS Safety Analysis Set).....	286
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für Endpunkt AESI (PFS-FAS Safety Analysis Set).....	288
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE nach SOC/PT jeglichen Schweregrads (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	290
Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	293
Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	294
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	294
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	295
Tabelle 4-92: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	295
Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	297
Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	298
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	298
Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	299
Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	301
Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	301
Tabelle 4-99: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie VISION .....	306
Tabelle 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	313
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VISION.....	367

Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten  
für Studie VISION ..... 383

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Abbildung 2: Design der VISION-Studie .....	78
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	136
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation.....	138
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS) .....	142
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (inkl. Tod) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	147
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (exkl. Tod) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	148
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis - Neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS) .....	149
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis - Rückenmarkskompression aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	150
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis - Tumorbezogener orthopädischer chirurgischer Eingriff aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS) .....	151
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis - Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	152
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF – Stärkster Schmerz (2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	164
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF – Stärkster Schmerz (1,5 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	165
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF – Schmerzintensität (2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	166
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF – Schmerzintensität (1,5 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	167

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF – Beeinträchtigung durch Schmerz (2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	168
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF – Beeinträchtigung durch Schmerz (1,5 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	169
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS) .....	173
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS) .....	175
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums ohne klinische Progression oder Tod aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	176
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (15 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS) .....	182
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – FACT-G (9 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	206
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – FACT-G (16,2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	207
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – TOI (9 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	208
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – TOI (15,6 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	209
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – FACT-P (10 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	210
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – FACT-P (23,4 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	211
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – PWB (4,2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	212
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – SFWB (4,2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	213
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – EWB (3,6 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	214

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – FWB (4,2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	215
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – PCS (7,2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	216
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – FAPSI-8 (3 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	217
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – FAPSI-8 (4,8 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS).....	218
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UE jeglichen Schweregrads aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	229
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	229
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwerwiegende UE aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	230
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation - Therapieabbruch beider Komponenten ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtraxetan und BSC/BSoC) aufgrund UE (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	231
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation - Therapieabbruch entweder von ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtraxetan oder BSC/BSoC aufgrund UE (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	232
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten, jeglichen Schweregrads aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	234
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten, aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	235
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwerwiegende UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten, aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	236
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Trockener Mund (Jeglicher Schweregrad) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	244

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Trockener Mund (CTCAE-Grad 1-2) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	245
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Myelosuppression (Jeglicher Schweregrad) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	245
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Myelosuppression (CTCAE-Grad 1-2) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	246
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Myelosuppression (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	246
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Übelkeit und Erbrechen (Jeglicher Schweregrad) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	247
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Übelkeit und Erbrechen (CTCAE-Grad 1-2) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	247
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Radiotoxizität, einschließlich unbeabsichtigter Exposition (Jeglicher Schweregrad) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	248
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Radiotoxizität, einschließlich unbeabsichtigter Exposition (CTCAE-Grad 1-2) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	248
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Auswirkungen auf die Nieren (Schwerwiegend) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	249
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS).....	269
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ECOG-Score zu Studienbeginn) (PFS-FAS) .....	270
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P - FACT-G (9 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS) .....	274
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P - FACT-G (9 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ECOG Score from CRF) (PFS-FAS) .....	275
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P - TOI (9 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS) .....	276

Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P - TOI (9 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ECOG Score zu Studienbeginn) (PFS-FAS) .....	277
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P - FACT-P (10 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS) .....	278
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P - EWB (3,6 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS) .....	279
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P - FWB (4,2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS) .....	280
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P - PCS (7,2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS) .....	281
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – FAPSI-8 (3 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ECOG Score zu Studienbeginn) (PFS-FAS) .....	282
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – FAPSI-8 (4,8 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS) .....	283
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtraten UE – Schwerwiegende UE aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	285
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten – Schwerwiegende UE aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	287
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI (Fatigue (CTCAE-Grad $\geq 3$ )) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	289
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UE nach SOC/PT jeglichen Schweregrads (PT Erbrechen) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS Safety Analysis Set) .....	291
Abbildung 69: Patientenfluss zur Studie VISION .....	381

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
<sup>177</sup> Lu	Lutetium-177
5-HT3	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
ADT	Androgendeprivationstherapie
AESI	UE von besonderem Interesse
ALP	Alkalische Phosphatase
AMG	Arzneimittelgesetz
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AR	Androgenrezeptor
ARDT	Androgenrezeptor-gerichtete Therapie
ARPI	Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BMI	Body Mass Index
BOR	Bestes Gesamtansprechen
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
BSC	Best Supportive Care
BSoC	Best Standard of Care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen
CRF	Case Report Form
CRS	Case retrieval strategy
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Disease Control Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EOT	End of treatment
EQ-5D	EuroQol 5-Dimensions
EQ-5D-5L	EuroQol 5-Dimensions 5-Level
EudraCT	EU Clinical Trials Register
EWB	Emotionales Wohlbefinden
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
FAS	Full Analysis Set
FAPSI-8	FACT Advanced Prostate Symptom Index – 8 Items
FDA	Food and Drug Administration
FWB	Funktionales Wohlbefinden
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBq	Gigabecquerel
GMP	Good Manufacturing Practice
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HLGTs	High level group terms
HLTs	High level terms
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
IU	International Unit(s)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LDH	Lactatdehydrogenase
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
Max	Maximum
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
n/N	Anzahl Patienten
NAAD	Neuartige Wirkstoffe der Androgenachse
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
n.d.	Nicht durchgeführt
n.e.	Nicht erreicht/nicht schätzbar
ng	Nanogramm
NMQ	Novartis MedDRA Queries
NOS	Not otherwise specified
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
ORR	Gesamtansprechrare
OS	Gesamtüberleben
PCS	Prostatakarzinom-Subskala
PCWG3	Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3
PD	Progressive Erkrankung
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	Partielles Ansprechen
PRO	Patient Reported Outcomes
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PWB	Physisches Wohlbefinden
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
rPFS	Radiographisches progressionsfreies Überleben
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SFWB	Soziales/Familiäres Wohlbefinden
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenzen
SMQs	Standardised MedDRA Queries
sndz	Sandoz
SOC	System Organ Class nach MedDRA
spp	Species pluralis
SSE	Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TOI	Trial Outcome Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Das Ziel dieser Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Gozetotid nach Radiomarkierung mit Gallium-68 für eine Positronenemissionstomographie (PET) gefolgt von einer auf PSMA abzielenden Therapie mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-) Signalwegs (*Intervention*) zur Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist (*Patientenpopulation*). Der G-BA hat im Rahmen der Beratung für diese Fragestellung die folgende zVT festgelegt: eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Cabazitaxel, Olaparib, Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapien der Komorbidität, des Allgemeinzustandes sowie des BRCA1/2-Mutationsstatus (*Vergleichstherapie*).

Die Nutzenbewertung basiert auf randomisierten kontrollierten Studien (Studientypen) mit patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

Ungeachtet dessen, dass Gozetotid aus Sicht von Novartis Pharma GmbH<sup>1</sup> (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.1) kein der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V unterliegendes erstattungsfähiges Arzneimittel ist und als zulassungsrechtlicher und therapeutischer Solist keine zVT bestimmt werden kann, legt Novartis vollständige Daten entsprechend der Dossievorgaben vor. Infolgedessen und im Sinne der sich aus der Festlegung der zVT ergebenden Fragestellung, erfolgen in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich aus Vollständigkeitsgründen entsprechende Angaben zu Jahrestherapiekosten (siehe Modul 3) und zum Zusatznutzen von Gozetotid (siehe vorliegendes Modul 4).

Wichtig ist Novartis in diesem Zusammenhang zu betonen, dass Gegenstand dieses Nutzenbewertungsverfahrens ausschließlich die Bewertung des Zusatznutzens von Gozetotid ist. Diese Klarstellung wurde ebenfalls in der G-BA-Beratung zu Gozetotid von der Geschäftsstelle des G-BA getroffen („Die Geschäftsstelle stellt klar, dass es sich um ein eigenständiges Verfahren für den Wirkstoff Gozetotid handelt“) [1]. Die Erwähnung des Wirkstoffes (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan als das auf die Diagnosestellung mit Gozetotid möglicherweise folgende Therapeutikum hat hierauf keinen Einfluss. Der Zusatznutzen von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan wurde bereits als beträchtlich bewertet [2].

---

<sup>1</sup> Zur besseren Lesbarkeit wird „Novartis Pharma GmbH“ nachfolgend vereinheitlicht als „Novartis“ bezeichnet.

## Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wird die Zulassungsstudie VISION herangezogen. Diese Studie wurde im Rahmen der systematischen Informationsbeschaffung als relevante RCT mit patientenrelevanten Endpunkten identifiziert. Außer der Studie VISION wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien keine weiteren für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.

## Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien von in der Nutzenbewertung zu berücksichtigenden Studien sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	E1	Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist <sup>a</sup>	A1	Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2	Gozetotid nach Radiomarkierung mit Gallium-68 für eine PET gefolgt von einer auf PSMA abzielenden Therapie mit ( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit ADT mit oder ohne Inhibition des AR-Signalwegs <sup>b</sup>	A2	Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,</li> <li>• Enzalutamid,</li> <li>• Cabazitaxel,</li> <li>• Olaparib,</li> <li>• Best-Supportive-Care,</li> </ul> unter Berücksichtigung der Vortherapien der Komorbidität, des Allgemeinzustandes sowie des BRCA1/2-Mutationsstatus <sup>b</sup>	A3	Andere Vergleichstherapie als E3
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	A4	Keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>
Studientypen	E5	Randomisierte kontrollierte Studie	A5	Andere Studientypen als E5

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Publikationstyp	E6	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A6	(Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen
<p>a: Patientenpopulation, für die in der G-BA Beratung die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde. Gemäß der Aufforderung des G-BA zur Dossiereinreichung [3] unterliegt der Anwendungsbereich, in dem sich der Einsatz des Wirkstoffs Gozetotid im Rahmen der Durchführung eines PSMA-PET auf die Indikationsstellung einer Therapie mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Pluvicto®) [4] beschränkt, dem Geltungsbereich der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Dementsprechend wird für die vorliegende Nutzenbewertung die gemäß Zulassung für eine Therapie mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan infragekommene Patientenpopulation („Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden“ [4]) bzw. die diesbzgl noch nicht als PSMA-positiv identifizierten Patienten, als relevante Population betrachtet.</p> <p>b: Die Gabe aller Therapien sollte gemäß deutscher/europäischer Zulassung erfolgen.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; AR: Androgenrezeptor; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PE: Positronenemissionstomographie; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen</p>				

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

Die Bestimmung des Zusatznutzens von Gozetotid erfolgte auf Grundlage der Studie VISION. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie, die somit dem höchsten Evidenzgrad entspricht (Evidenzstufe 1b). Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurde zudem das Verzerrungspotenzial der Studie beurteilt. Gemäß den Vorgaben der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurden dabei sowohl endpunktübergreifende als auch endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt. Da nur eine Studie eingeschlossen wurde, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Gegenstand dieses Nutzenbewertungsverfahrens ist die Bewertung des Zusatznutzens von Gozetotid. Für das Nutzenbewertungsverfahren zu Gozetotid wurde die Studie VISION identifiziert.

Die Studie VISION untersucht die diagnostisch-therapeutische Kette, bestehend aus Gozetotid und (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan, als Ganzes. Hierdurch ist die diagnostische Intervention über die nachfolgende Behandlung mit patientenrelevanten Endpunkten unmittelbar verknüpft [5]. Daher lassen sich mit der Studie VISION Aussagen zum Zusatznutzen für die vorliegende Nutzenbewertung treffen.

In der randomisierten, unverblindeten aktiv-kontrollierten und multizentrisch durchgeführten Phase III-Studie VISION wurden, nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid, die Wirksamkeit und Sicherheit von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan zuzüglich zu BSC/BSoC im Vergleich zu BSC/BSoC alleine untersucht. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden.

In der Tabelle 4-2 werden die Ergebnisse der Studie VISION und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie VISION

<b>Studie VISION Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden Endpunkt RCT</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid HR [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>Ableitung des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>
<b>Endpunkt Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	0,63 [0,50; 0,78]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>Endpunkte Morbidität</b>		
<b>Radiographisches progressionsfreies Überleben</b>		
Radiographisches progressionsfreies Überleben	0,42 [0,32; 0,54]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis</b>		
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (inkl. Tod)	0,49 [0,39; 0,60]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (exkl. Tod)	0,36 [0,23; 0,56]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>Schmerzen</b>		
<b>Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF</b>		
Stärkster Schmerz (2 Punkte <sup>a</sup> )	0,44 [0,32; 0,60]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Stärkster Schmerz (1,5 Punkte <sup>b</sup> )	0,44 [0,32; 0,60]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

<b>Studie VISION</b> <b>Patienten, die ab dem 05.03.2019</b> <b>randomisiert wurden</b> <b>Endpunkt RCT</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan +</b> <b>BSC/BSoC vs. BSC/BsoC nach</b> <b>PSMA-PET/CT-Diagnostik mit</b> <b>Gozetotid</b> <b>HR [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>Ableitung des</b> <b>Zusatznutzens und</b> <b>der</b> <b>Wahrscheinlichkeit</b> <b>der Aussage</b>
Schmerzintensität (2 Punkte <sup>a</sup> )	0,40 [0,27; 0,58]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Schmerzintensität (1,5 Punkte <sup>b</sup> )	0,43 [0,31; 0,61]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Beeinträchtigung durch Schmerz (2 Punkte <sup>a</sup> )	0,54 [0,38; 0,79]; 0,001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Beeinträchtigung durch Schmerz (1,5 Punkte <sup>b</sup> )	0,57 [0,41; 0,81]; 0,001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
<b>Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P</b>		
Ich habe Schmerzen (0,6 Punkte <sup>b</sup> )	0,40 [0,30; 0,54]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
<b>Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums</b>		
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums	0,51 [0,42; 0,62]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums ohne klinische Progression oder Tod	0,58 [0,42; 0,80]; 0,001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS</b>		
<b>Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS</b>		
EQ-5D VAS (15 Punkte <sup>b</sup> )	0,49 [0,36; 0,68]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P</b>		
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels FACT-P</b>		
FACT-G (9 Punkte <sup>a</sup> )	0,42 [0,31; 0,57]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Studie VISION Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden Endpunkt RCT	<sup>(177Lu)</sup> LuTetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BsoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid HR [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
FACT-G (16,2 Punkte <sup>b</sup> )	0,35 [0,24; 0,52]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
TOI (9 Punkte <sup>a</sup> )	0,45 [0,33; 0,60]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
TOI (15,6 Punkte <sup>b</sup> )	0,34 [0,24; 0,49]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FACT-P (10 Punkte <sup>a</sup> )	0,44 [0,33; 0,59]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FACT-P (23,4 Punkte <sup>b</sup> )	0,31 [0,21; 0,46]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
PWB (4,2 Punkte <sup>b</sup> )	0,40 [0,29; 0,56]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
SFWB (4,2 Punkte <sup>b</sup> )	0,81 [0,50; 1,30]; 0,381	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
EWB (3,6 Punkte <sup>b</sup> )	0,44 [0,30; 0,64]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FWB (4,2 Punkte <sup>b</sup> )	0,44 [0,32; 0,61]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
PCS (7,2 Punkte <sup>b</sup> )	0,49 [0,33; 0,73]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FAPSI-8 (3 Punkte <sup>a</sup> )	0,38 [0,28; 0,51]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FAPSI-8 (4,8 Punkte <sup>b</sup> )	0,37 [0,26; 0,52]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich;

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

<b>Studie VISION</b> <b>Patienten, die ab dem 05.03.2019</b> <b>randomisiert wurden</b> <b>Endpunkt RCT</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan +</b> <b>BSC/BSoC vs. BSC/BsoC nach</b> <b>PSMA-PET/CT-Diagnostik mit</b> <b>Gozetotid</b> <b>HR [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>Ableitung des</b> <b>Zusatznutzens und</b> <b>der</b> <b>Wahrscheinlichkeit</b> <b>der Aussage</b>
		Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
<b>Verträglichkeit</b>		
<b>Gesamtraten UE</b>		
Jegliches UE	0,97 [0,80; 1,18]; 0,778	nicht anwendbar <sup>c</sup>
UE Grad ≥ 3	0,74 [0,55; 0,98]; 0,038	Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwerwiegende UE	0,61 [0,43; 0,86]; 0,004	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Therapieabbruch aufgrund UE		
Therapieabbruch beider Komponenten ( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan und BSC/BSoC) aufgrund UE	0,19 [0,09; 0,42]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Therapieabbruch entweder von ( <sup>177</sup> Lu)- Lutetiumvipivotidtraxetan oder BSC/BSoC aufgrund UE	0,98 [0,54; 1,77]; 0,940	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<b>Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen</b> <b>skelettbezogenen Ereignisses auftraten</b>		
Jegliches UE	0,97 [0,80; 1,18]; 0,778	nicht anwendbar <sup>c</sup>
UE Grad ≥ 3	0,79 [0,58; 1,07]; 0,121	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE	0,64 [0,45; 0,91]; 0,013	Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>AESI<sup>d</sup></b>		
<b>Trockener Mund</b>		
Jeglicher Schweregrad	26,06 [6,45; 105,33]; <0,001	Größerer Schaden
CTCAE-Grad 1-2	26,06 [6,45; 105,33]; <0,001	
<b>Myelosuppression</b>		
Jeglicher Schweregrad	1,91 [1,29; 2,82]; 0,001	Größerer Schaden
CTCAE-Grad 1-2	1,97 [1,30; 3,00]; 0,001	
CTCAE-Grad ≥ 3	2,16 [1,11; 4,19]; 0,020	
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>		

<b>Studie VISION</b> <b>Patienten, die ab dem 05.03.2019</b> <b>randomisiert wurden</b> <b>Endpunkt RCT</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan +</b> <b>BSC/BSoC vs. BSC/BsoC nach</b> <b>PSMA-PET/CT-Diagnostik mit</b> <b>Gozetotid</b> <b>HR [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>Ableitung des</b> <b>Zusatznutzens und</b> <b>der</b> <b>Wahrscheinlichkeit</b> <b>der Aussage</b>
Jeglicher Schweregrad	1,62 [1,09; 2,40]; 0,015	Größerer Schaden
CTCAE-Grad 1-2	1,64 [1,10; 2,44]; 0,014	
<b>Auswirkungen auf die Nieren</b>		
Schwerwiegend	0,18 [0,05; 0,74]; 0,009	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>UE nach SOC/PT<sup>d</sup></b>		
<b>UE nach SOC/PT jeglichen Schweregrads</b>		
SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	1,85 [1,26; 2,72]; 0,001	Größerer Schaden
PT Leukopenien	3,30 [1,18; 9,26]; 0,016	Größerer Schaden
PT Lymphopenien	2,88 [1,23; 6,75]; 0,011	Größerer Schaden
PT Thrombozytopenien	2,44 [1,11; 5,35]; 0,022	Größerer Schaden
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2,04 [1,54; 2,70]; <0,001	Größerer Schaden
PT Diarrhö	5,09 [1,85; 14,02]; <0,001	Größerer Schaden
PT Mundtrockenheit	51,27 [7,17; 366,89]; <0,001	Größerer Schaden
PT Übelkeit	1,49 [1,00; 2,24]; 0,049	Größerer Schaden
PT Erbrechen	1,98 [1,04; 3,76]; 0,034	Größerer Schaden
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	0,32 [0,12; 0,86]; 0,018	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Harnwegsinfektionen	11,53 [1,58; 84,10]; 0,002	Größerer Schaden
PT Dyspnoe	0,54 [0,30; 0,96]; 0,035	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT</b>		
SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	2,22 [1,14; 4,30]; 0,015	Größerer Schaden
PT Lymphopenien	7,82 [1,05; 58,03]; 0,017	Größerer Schaden
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,28 [0,13; 0,57]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Rückenmarkskompression	0,06 [0,01; 0,22]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Studie VISION Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden Endpunkt RCT	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BsoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid HR [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<b>Schwerwiegende UE nach SOC/PT</b>		
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,33 [0,16; 0,66]; 0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Rückenmarkskompression	0,06 [0,01; 0,22]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<p>a: Prädefiniertes Responsekriterium [6]  b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage  c: Ergänzende Darstellung, da gemäß Spruchpraxis des G-BA in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sein können  d: Darstellung beschränkt auf Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied.</p> <p><sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; AESI: UE von besonderem Interesse; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol 5-Dimensions; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAPSI-8: FACT Advanced Prostate Symptom Index – 8 Items; FWB: Funktionales Wohlbefinden; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PCS: Prostatakarzinom-Subskala; PT: Preferred Term; PWB: Physisches Wohlbefinden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SFWB: Soziales/Familiäres Wohlbefinden; SOC: System Organ Class; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Gesamtschau der Ergebnisse aus der Studie VISION bei erwachsenen Patienten mit progredientem PSMA-positivem mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt und deren PSMA-Positivität mit Gozetotid diagnostiziert wurde, sind aus Sicht von Novartis folgende Ergebnisse maßgeblich:

- **Mortalität**  
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben
- **Morbidität**
  - **Radiographisches progressionsfreies Überleben:**  
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
  - **Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis (exkl. Tod)**  
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

- **Schmerzen:**  
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
- **Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS:**  
Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen
- **Lebensqualität**  
Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen bei gesundheitsbezogener Lebensqualität mittels FACT-P
- **Verträglichkeit**  
Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

In der Gesamtschau unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zeigt sich aus Sicht von Novartis eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Dies entspricht einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Gegenstand dieses Nutzenbewertungsverfahrens ist die Bewertung des Zusatznutzens von Gozetotid. Für das Nutzenbewertungsverfahren zu Gozetotid wurde die Studie VISION identifiziert.

Laut Methodenpapier des IQWiG zeichnen sich diagnostische Verfahren dadurch aus, dass ihr gesundheitsbezogener Nutzen (oder Schaden) im Wesentlichen erst dadurch zustande kommt, dass sich an sie therapeutische oder präventive Verfahren anschließen [5]. Relevant ist hierbei der Nachweis, dass eine – auch diagnostische – Intervention am Ende der Behandlungskette Effekte in patientenrelevanten Endpunkten erzielt.

Die Studie VISION untersucht die diagnostisch-therapeutische Kette, bestehend aus Gozetotid und (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan, als Ganzes. Hierdurch ist die diagnostische Intervention über die nachfolgende Behandlung mit patientenrelevanten Endpunkten unmittelbar verknüpft [5]. Daher lassen sich mit der Studie VISION Aussagen zum Zusatznutzen für die vorliegende Nutzenbewertung treffen.

Als einziges zugelassenes Arzneimittel zur Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist, ermöglicht das Locametz<sup>®</sup>-Multidosekit die bedarfsgerechte Herstellung eines PSMA-gerichteten PET-Tracers durch einfache Rekonstitution und Radiomarkierung ohne die Notwendigkeit einer nachträglichen Aufreinigung des radiomarkierten Produkts. Dies vereinfacht die PSMA-gerichtete Diagnostik in der Praxis und erhöht gleichzeitig die Anwendungssicherheit. Durch das Cold-Kit-Prinzip, also die Bereitstellung eines nicht radioaktiv-markierten Ausgangsprodukts, erhöht sich dabei die Flexibilität in der Anwendung. Gozetotid kann ungeöffnet bei Raumtemperatur (unter 25°C) bis zu einem Jahr gelagert werden und so am radiologischen Zentrum vorgehalten werden [7, 8].

Fazit zur Ableitung des Zusatznutzens für Gozetotid

In der Gesamtschau unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zeigt sich aus Sicht von Novartis für Gozetotid ein erheblicher Zusatznutzen. Dieser erhebliche Zusatznutzen ergibt sich aus den auf die Diagnostik mit Gozetotid folgende Behandlung mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan und den hiermit erzielten Effekten auf patientenrelevante Endpunkte.

## 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.*

Das Ziel dieser Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Gozetotid nach Radiomarkierung mit Gallium-68 für eine Positronenemissionstomographie (PET) gefolgt von einer auf PSMA abzielenden Therapie mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-) Signalwegs (*Intervention*) zur Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist (*Patientenpopulation*). Der G-BA hat im Rahmen der Beratung für diese Fragestellung die folgende zVT festgelegt: eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Cabazitaxel, Olaparib, Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapien der Komorbidität, des Allgemeinzustandes sowie des BRCA1/2-Mutationsstatus (*Vergleichstherapie*).

Die Nutzenbewertung basiert auf randomisierten kontrollierten Studien (Studientypen) mit patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

Ungeachtet dessen, dass Gozetotid aus Sicht von Novartis (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.1) kein der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V unterliegendes erstattungsfähiges Arzneimittel ist und als zulassungsrechtlicher und therapeutischer Solist keine zVT bestimmt werden kann, legt Novartis vollständige Daten entsprechend der Dossievorgaben vor. Infolgedessen und im Sinne der sich aus der Festlegung der zVT ergebenden Fragestellung, erfolgen in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich aus Vollständigkeitsgründen entsprechende Angaben zu Jahrestherapiekosten (siehe Modul 3) und zum Zusatznutzen von Gozetotid (siehe vorliegendes Modul 4).

Wichtig ist Novartis in diesem Zusammenhang zu betonen, dass Gegenstand dieses Nutzenbewertungsverfahrens ausschließlich die Bewertung des Zusatznutzens von Gozetotid ist. Diese Klarstellung wurde ebenfalls in der G-BA-Beratung zu Gozetotid von der Geschäftsstelle des G-BA getroffen („Die Geschäftsstelle stellt klar, dass es sich um ein eigenständiges Verfahren für den Wirkstoff Gozetotid handelt“) [1]. Die Erwähnung des Wirkstoffes (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan als das auf die Diagnosestellung mit Gozetotid möglicherweise folgende Therapeutikum hat hierauf keinen Einfluss. Der Zusatznutzen von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan wurde bereits als beträchtlich bewertet [2].

#### 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.*

Nachfolgend werden diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, anhand von Einschlusskriterien charakterisiert.

Die Ein- und Ausschlusskriterien von in der Nutzenbewertung zu berücksichtigenden Studien sind in Tabelle 4-3 zusammengefasst.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	E1	Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist <sup>a</sup>	A1	Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2	Gozetotid nach Radiomarkierung mit Gallium-68 für eine PET gefolgt von einer auf PSMA abzielenden Therapie mit ( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvivotidtraxetan in Kombination mit ADT mit oder ohne Inhibition des AR-Signalwegs <sup>b</sup>	A2	Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,</li> <li>• Enzalutamid,</li> <li>• Cabazitaxel,</li> <li>• Olaparib,</li> <li>• Best-Supportive-Care,</li> </ul> unter Berücksichtigung der Vortherapien der Komorbidität, des Allgemeinzustandes sowie des BRCA1/2-Mutationsstatus <sup>b</sup>	A3	Andere Vergleichstherapie als E3
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	A4	Keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>
Studientypen	E5	Randomisierte kontrollierte Studie	A5	Andere Studientypen als E5
Publikationstyp	E6	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A6	(Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
<p>a: Patientenpopulation, für die in der G-BA Beratung die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde. Gemäß der Aufforderung des G-BA zur Dossiereinreichung [3] unterliegt der Anwendungsbereich, in dem sich der Einsatz des Wirkstoffs Gozetotid im Rahmen der Durchführung eines PSMA-PET auf die Indikationsstellung einer Therapie mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Pluvicto®) [4] beschränkt, dem Geltungsbereich der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Dementsprechend wird für die vorliegende Nutzenbewertung die gemäß Zulassung für eine Therapie mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan infragekommene Patientenpopulation („Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden“ [4]) bzw. die diesbzgl noch nicht als PSMA-positiv identifizierten Patienten, als relevante Population betrachtet.</p> <p>b: Die Gabe aller Therapien sollte gemäß deutscher/europäischer Zulassung erfolgen.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; AR: Androgenrezeptor; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PE: Positronenemissionstomographie; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen</p>		

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die Recherchen wurden gemäß oben genannter Vorgaben am 23.04.2024 in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank („Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“) durchgeführt. Die Suchstrategien wurden individuell an die jeweilige Datenbank angepasst. Die Recherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE erfolgte unter Verwendung validierter Filter. Sprach- oder Jahreseinschränkungen erfolgten nicht.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

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

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

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

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

Die Recherchen wurden gemäß Vorgaben am 23.04.2024 in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), EU CTR und ICTRP Search Portal der World Health Organization (WHO), Clinical Data (Suchportal der EMA) und AMIce durchgeführt. Es erfolgte eine individuelle Anpassung und Gliederung der Suchstrategien an die jeweilige Datenbank. Bei der Recherche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende bzw. geplante Studien berücksichtigt. Die Suchstrategien für die Register [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), EU CTR und ICTRP Search Portal der WHO sind in Anhang 4-B dargestellt.

Für die Datenbanken Clinical Data und AMIce wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

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

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>2</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Für die ergänzende Recherche zu Studienmethodik und -ergebnissen wurden die mittels der in Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Methodik identifizierten Studien über die Suchleiste der Homepage des G-BA gesucht. Hierfür wurde sowohl nach dem offiziellen Titel der Studie als auch nach Synonymen (NCT-Nummer, etc.) gesucht.

Die so identifizierten Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden auf relevante Zusatzinformationen überprüft. Hierbei wurden Treffer, die im Modul 4 nur in Anhang 4-C oder Anhang 4-D enthalten waren, nicht betrachtet, da dort keine

---

<sup>2</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Zusatzinformationen zu den Studien berichtet werden. Relevante Treffer wurden unter Abschnitt 4.3.1.1.4 dokumentiert.

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche (siehe Abschnitt 4.2.3.2) wurden zunächst um Duplikate bereinigt.

Die Selektion der Publikationen und Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche, der Suche in Studienregistern und etwaigen Treffern auf der Internetseite des G-BA erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-3). Die inhaltliche Prüfung der Treffer der Recherchen erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander und für die bibliografische Literaturrecherche zunächst basierend auf dem Titel und Abstract. Alle als potenziell relevant erachteten Publikationen wurden anhand des Volltextes gesichtet. Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand der Informationen aus den Studienregistern hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt. Ergaben sich bei der Bewertung Diskrepanzen, wurde durch Hinzuziehen eines dritten Reviewer eine einheitliche Bewertung erzielt.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte auf Grundlage der oben beschriebenen Methodik anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

## **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte entsprechend der durch das CONSORT Statement (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart (siehe Anhang 4-E)) vorgegebenen Standards auf Basis des Studienprotokolls, des Studienberichts und des statistischen Analyseplans.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

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

<sup>3</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>4</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>5</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

*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**

Die Patienten der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie VISION werden anhand der folgenden zu Studienbeginn erhobenen Charakteristika beschrieben:

Demographische Charakteristika:

- Alter
- Abstammung
- Ethnie
- Gewicht
- Body Mass Index (BMI)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status

Krankheitsbezogene Charakteristika:

- Zeit seit der ersten Krebsdiagnose
- Ursprüngliche histopathologische Klassifizierung/ histopathologischer Grad
- Ursprünglicher Gleason-Score
- Stadium bei Erstdiagnose
- Zielläsionen/Nicht-Zielläsionen zu Studienbeginn
- Summe Durchmesser der Zielläsionen
- Lokalisation der Erkrankung (Ziel- und Nicht-Zielläsionen)
- Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Verdopplungszeit zu Studienbeginn
- PSA, alkalische Phosphatase (ALP) und Lactatdehydrogenase (LDH) zu Studienbeginn
- Vorhandensein von Lebermetastasen
- ECOG-Score

Charakteristika vorangegangener Krebstherapien

- Frühere krebsbedingte Operationen

- Patienten mit mindestens einer Prostatakrebs-bezogenen Operation (einschließlich Biopsien)
- Anzahl vorangegangener Prostatakrebs-bezogener Operationen/Biopsien
- Grund für die Operation
- Frühere krebsbedingte Strahlentherapie
  - Patienten mit mindestens einer Prostatakrebs-bezogenen Strahlentherapie
  - Anzahl vorangegangener Prostatakrebs-bezogener Strahlentherapien
- Vorangegangene krebsbedingte systemische Therapie – alle Therapien
  - Anzahl vorangegangener Regime (insgesamt, Taxan-haltig, ARPI-haltig)
  - Grund für die systemische Therapie
  - Anzahl einzelner Wirkstoffe
- Vorangegangene Behandlung mit Taxanen
  - Grund und Dauer der Therapie
  - Anzahl an Zyklen
  - PSA-Progress
  - Knochen-/ Weichteilprogression
  - Art des Progresses
  - Behandlungsfreies Intervall
  - Bestes Gesamtansprechen (BOR)
  - Dauer des vorangegangenen BOR (CR (vollständiges Ansprechen) oder PR (partielles Ansprechen))
  - Grund für das Ende der Therapie

#### 4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität

Gegenstand dieses Nutzenbewertungsverfahrens ist die Bewertung des Zusatznutzens von Gozetotid. Für das Nutzenbewertungsverfahren zu Gozetotid wurde die Studie VISION identifiziert.

Die Studie VISION untersucht die diagnostisch-therapeutische Kette, bestehend aus Gozetotid und (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan, als Ganzes. Hierdurch ist die diagnostische Intervention über die nachfolgende Behandlung mit patientenrelevanten Endpunkten

unmittelbar verknüpft [5]. Daher lassen sich mit der Studie VISION Aussagen zum Zusatznutzen für die vorliegende Nutzenbewertung treffen.

#### **4.2.5.2.2.1 Mortalität**

##### **Gesamtüberleben**

###### Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben stellt gemäß AM-NutzenV [9], G-BA Verfahrensordnung [10] und G-BA Beratungsgespräch [11] einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

###### Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt wurde operationalisiert als die Zeit (in Monaten) zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes beliebiger Ursache (Details siehe Tabelle 4-37).

Der Endpunkt unterliegt aufgrund seiner klaren Operationalisierung keiner subjektiven Interpretation und ist somit als valider Endpunkt anzusehen.

#### **4.2.5.2.2.2 Morbidität**

##### ***Radiographisches progressionsfreies Überleben***

###### Patientenrelevanz

Neben Heilung und Überleben ist das progressionsfreie Überleben ein von der EMA anerkannter relevanter Endpunkt in onkologischen Studien. Ein verlängertes progressionsfreies Überleben wird als relevantes Maß für den Patientennutzen angesehen: „Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient“ [12]. Das (radiographische) PFS gilt deshalb als überzeugendes Maß für die gegen den Tumor gerichtete Aktivität einer medikamentösen Behandlung und kann daher als patientenrelevanter Endpunkt angesehen werden [12].

### Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt rPFS wurde operationalisiert als die Zeit (in Monaten) zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der radiographischen Krankheitsprogression auf der Grundlage der verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung gemäß den PCWG3-Kriterien [13] oder dem Tod beliebiger Ursache.

Der Endpunkt PFS wurde operationalisiert als die Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum ersten Nachweis einer radiographischen, klinischen oder PSA-Progression oder dem Tod beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.

Die Erhebung der Endpunkte erfolgte basierend auf radiographischen Tumormessungen gemäß den PCWG3-Kriterien durch ein verblindetes unabhängiges Auftragsforschungsinstitut. Die Endpunkte unterliegen somit keiner subjektiven Interpretation und sind daher als valide anzusehen.

### **Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis**

#### Patientenrelevanz

Bei 70-90 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom treten Knochenmetastasen auf [14], welche zu skelettbezogenen Ereignissen führen können. Solche Ereignisse (Operationalisierung siehe unten) sind für die Patienten direkt spürbar und müssen in der Regel operativ oder mittels Bestrahlung behandelt werden, da sie durch den verursachenden Schmerz den Alltag und die Lebensqualität der Patienten massiv beeinträchtigen können [15] und mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind [16]. Die Einzelkomponenten (siehe unten) des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse bilden gemäß S3-Leitlinie den klinischen Alltag in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms ab [17]. Eine Verlängerung der Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis ist somit unmittelbar patientenrelevant.

Symptomatische skelettbezogene Ereignisse wurden vom G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch zu (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan als patientenrelevanter Endpunkt bestätigt [11] und bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Prostatakarzinom berücksichtigt [18, 19].

### Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt wurde sowohl mit der Komponente Tod als auch ohne die Komponente Tod ausgewertet. Die Operationalisierung erfolgte als die Zeit (in Monaten) zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des SSE oder des Todes beliebiger Ursache. Das Datum des SSE war das Datum des ersten neuen symptomatischen pathologischen Knochenbruchs, Rückenmarkskompression, des tumorbezogenen orthopädischen chirurgischen Eingriffs, der Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen oder des Todes beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat (Details siehe Tabelle 4-44).

Der Endpunkt wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren zum Prostatakarzinom vom G-BA als valider Endpunkt anerkannt [18–20].

### **Schmerzen**

#### Patientenrelevanz

Bei Patienten mit symptomatischem metastasiertem Prostatakarzinom sind laut S3-Leitlinie unter anderem Schmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust etc. häufige Symptome [17]. Bei einer Kerndokumentation für Palliativstationen zeigte sich, dass über 70 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom bei Aufnahme an mittleren oder starken Schmerzen litten [17]. Eine Verschlechterung der Schmerzen stellt einen starken Einschnitt in den Alltag und die Lebensqualität der Patienten dar. Schmerzbasierete Endpunkte sind somit unmittelbar patientenrelevant.

Schmerzen wurden vom G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch zu (<sup>177</sup>Lu)-Lutetiumvivotidtraxetan als patientenrelevanter Endpunkt bestätigt [11] und bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Prostatakarzinom berücksichtigt [18–23].

### Operationalisierung und Validität

Für den Endpunkt Schmerzen wurden folgende Auswertungen vorgenommen:

- Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF,
- Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P,
- Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums

*Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF:*

Der BPI-SF ist ein patientenberichteter Fragebogen und besteht aus 4 Fragen zur Schmerzintensität, 2 Fragen zur Einnahme von Analgetika und 7 Fragen zur Beeinträchtigung des Lebens durch den Schmerz [6].

Die in nachfolgender Tabelle 4-4 dargestellten Subskalen wurden ausgewertet als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung um das angegebene Responsekriterium.

Tabelle 4-4: Analysierte Responsekriterien für die Subskalen des BPI-SF

Item	Analysiertes Responsekriterium	
	Prädefiniertes Responsekriterium <sup>a</sup>	post hoc definiertes Responsekriterium <sup>b</sup>
Stärkster Schmerz (Item 3)	Verschlechterung um $\geq 30$ % des Ausgangswertes oder $\geq 2$ Punkte	Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte
Schmerzintensität (Items 3-6)	Verschlechterung um $\geq 30$ % des Ausgangswertes	Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte
Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9a-g)	Verschlechterung um $\geq 30$ % des Ausgangswertes	Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte
a: Prädefiniertes Responsekriterium [6] b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form		

Ergänzend werden die mittleren Veränderungen zu Studienbeginn mittels Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM) für die oben genannten Subskalen des BPI-SF angegeben (Details siehe Tabelle 4-47).

Bei dem BPI-SF handelt es sich um ein Instrument zur Messung von Schmerzen, der indikationsübergreifend validiert ist [24] und unter anderem im Prostatakarzinom zum Einsatz kommt. Der BPI-SF wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren zum Prostatakarzinom vom G-BA als valides Instrument anerkannt [18, 20, 21]. Das prädefinierte Responsekriterium von 30% des Ausgangswertes oder  $\geq 2$  Punkten ist validiert [25–27] und wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren zum Prostatakarzinom durch den G-BA herangezogen [18, 20, 21]. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung stellt, gemäß Spruchpraxis des G-BA [21], eine adäquate Operationalisierung dar.

*Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P*

Die Zeit bis zur Schmerzprogression wurde mittels des Items GP4 „Ich habe Schmerzen“ basierend auf dem FACT-P Fragebogen erfasst. Das Item GP4 „Ich habe Schmerzen“ fragt speziell den Schmerz des Patienten ab [28]. Zur Beschreibung des FACT-P siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3.

Die Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P wurde post hoc ausgewertet als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung um mindestens das Responsekriterium in

Höhe von 0,6 Punkten (post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage). Ergänzend wird die mittlere Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM für dieses Item des FACT-P angegeben.

Die Validität des FACT-P wird im nachfolgenden Abschnitt 4.2.5.2.2.3 beschrieben. Das FACT-P Item GP4 „Ich habe Schmerzen“ wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren zum Prostatakarzinom durch den G-BA herangezogen [22]. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung stellt, gemäß Spruchpraxis des G-BA [21], eine adäquate Operationalisierung dar.

#### *Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums*

Der im statistischen Analyseplan (SAP) prädefinierte [6] Endpunkt wurde sowohl mit den Komponenten Tod und klinischem Progress als auch ohne die Komponenten Tod und klinischem Progress ausgewertet. Die Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums wurde operationalisiert als die Zeit (in Monaten) zwischen dem Datum der Randomisierung und dem ersten Bedarf an Schmerz- und Opioid-Analgetika wie in der Begleitmedikation angegeben, klinischer Krankheitsprogression (mit Ausnahme von radiographischer und PSA-Progression) oder Tod (Details siehe Tabelle 4-47).

Der Endpunkt wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren zum Prostatakarzinom vom G-BA als valider Endpunkt anerkannt [19, 23].

### **Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS**

#### Patientenrelevanz

Der Gesundheitszustand der Patienten mit mCRPC ist geprägt von unterschiedlichen Symptomen, die in ihrer Stärke unterschiedlich ausgeprägt sein können. Sowohl die fortschreitende Grunderkrankung als auch die onkologische Therapie können zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands führen. Die VAS des EQ-5D bildet Aspekte der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes ab. Es handelt sich also um den individuellen, vom Patienten direkt wahrgenommenen Gesundheitszustand, der gesamtheitlich unter Einbeziehung aller Faktoren betrachtet wird. Die Auswirkungen der Intervention werden direkt widerspiegelt und der Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant.

Die Erhebung des Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS stellte bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren einen patientenrelevanten Endpunkt dar [18, 29].

#### Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt wurde mittels der EQ-5D VAS erhoben. Die EQ-5D VAS erfasst den selbst eingeschätzten Gesundheitszustand des Befragten auf einer vertikalen, visuellen Analogskala und ist Teil des EQ-5D-5L.

Die EQ-5D VAS wurde post hoc ausgewertet als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung um mindestens das Responsekriterium in Höhe von 15 Punkten (post hoc

spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage). Ergänzend wird die mittlere Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM für die EQ-5D VAS angegeben. (Details siehe Tabelle 4-56)

Die EQ-5D VAS stellt einen generischen und für die deutsche Bevölkerung validierten Fragebogen zur Erhebung des Gesundheitszustandes dar [30]. Die EQ-5D VAS wurde zur Erhebung des Gesundheitszustandes bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren zum Prostatakarzinom vom G-BA als valides Instrument anerkannt [18, 29]. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung stellt, gemäß Spruchpraxis des G-BA [21], eine adäquate Operationalisierung dar.

#### 4.2.5.2.2.3 Lebensqualität

##### Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P

###### Patientenrelevanz

Die Erkrankung als solche sowie die Auswirkungen dieser auf den Gesundheitszustand werden von Patienten direkt wahrgenommen, sie belasten die Patienten sowohl auf physischer als auch auf psychischer Ebene [31]. Folglich ist die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität ein patientenrelevanter Endpunkt.

Die Eignung des FACT-P zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde vom G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch zu (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan als patientenrelevanter Endpunkt bestätigt [11] und bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation berücksichtigt [18].

###### Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt wurde anhand des FACT-P erhoben. Der FACT-P ist ein validierter, multidimensionaler Patientenfragebogen, der aus insgesamt 5 Domänen besteht. Die ersten vier Domänen sind körperliches (PWB), familiäres/soziales (SFWB), emotionales (EWB) Wohlbefinden und Funktionalität (FWB), umfassen insgesamt 27 Kernfragen und ergeben zusammengenommen den FACT-G Fragebogen (Functional Assessment of Cancer Therapy – General), deren Summe der vergebenen Punkte die Gesamtpunktzahl für den FACT-G ergibt. Die fünfte Domäne, die Prostatakarzinom-Subskala (PCS), besteht aus 12 Fragen zu krankheitsspezifischen Symptomen und richtet sich speziell an Prostatakarzinom Patienten. Die Summe der vergebenen Punkte aller fünf Domänen ergibt die Gesamtpunktzahl für den FACT-P [32, 33]. Der Trial Outcome Index (TOI) ergibt sich aus der Summe der PWB-, SFWB- und PCS-Subskala. Der FAPSI-8 (FACT Advanced Prostate Symptom Index – 8 Items) ist ein validiertes symptomorientiertes Instrument mit den von Ärzten aus den Fragen des FACT-P identifizierten fünf wichtigsten Symptomen/Bedenken bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom [34, 35].

Die in nachfolgender Tabelle 4-5 dargestellten (Sub-)Skalen wurden ausgewertet als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung um das angegebene Responsekriterium.

Tabelle 4-5: Analytierte Responsekriterien für die (Sub-)Skalen des FACT-P

(Sub-)Skala	Analytiertes Responsekriterium	
	Prädefiniertes Responsekriterium <sup>a</sup>	post hoc definiertes Responsekriterium <sup>b</sup>
FACT-G	Verschlechterung um $\geq 9$ Punkte	Verschlechterung um $\geq 16,2$ Punkte
TOI	Verschlechterung um $\geq 9$ Punkte	Verschlechterung um $\geq 15,6$ Punkte
FACT-P	Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte	Verschlechterung um $\geq 23,4$ Punkte
PWB	-	Verschlechterung um $\geq 4,2$ Punkte
SFWB	-	Verschlechterung um $\geq 4,2$ Punkte
EWB	-	Verschlechterung um $\geq 3,6$ Punkte
FWB	-	Verschlechterung um $\geq 4,2$ Punkte
PCS	-	Verschlechterung um $\geq 7,2$ Punkte
FAPSI-8	Verschlechterung um $\geq 3$ Punkte	Verschlechterung um $\geq 4,8$ Punkte

a: Prädefiniertes Responsekriterium [6]  
b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage  
EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAPSI-8: FACT Advanced Prostate Symptom Index – 8 Items; FWB: Funktionales Wohlbefinden; PCS: Prostatakarzinom-Subskala; PWB: Physisches Wohlbefinden; SFWB: Soziales/Familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index

Ergänzend wird die mittlere Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM für die oben genannten (Sub-)Skalen des FACT-P angegeben (Details siehe Tabelle 4-44).

Der FACT-P ist ein krankheitsspezifisches validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Prostatakarzinom [32, 33]. Der FAPSI-8 und der TOI stellen ebenfalls validierte Instrumente bei Patienten mit Prostatakarzinom dar [34, 35]. Der FACT-P wurde zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren zum Prostatakarzinom vom G-BA als valides Instrument anerkannt [18]. Die prädefinierten Responsekriterien sind validiert [36] und wurden bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren zum Prostatakarzinom durch den G-BA herangezogen [19]. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung stellt, gemäß Spruchpraxis des G-BA [21], eine adäquate Operationalisierung dar.

#### 4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

##### Patientenrelevanz

Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, welche die Patienten belasten können. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse reflektiert somit die Verträglichkeit der Therapie. Neben der Schwere und der Häufigkeit von UE sind auch die Behandelbarkeit und Reversibilität von UE patientenrelevant.

Die Darstellung der Verträglichkeit als unerwünschte Ereignisse (nach Schweregrad sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE) stellt einen gemäß G-BA Verfo und Niederschrift zum Beratungsgespräch patientenrelevanten Endpunkt dar [10, 11].

##### Erhebung und Darstellung der unerwünschten Ereignisse unter Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid

Zu Beginn der Studie VISION wurden die Patienten hinsichtlich der PSMA-Positivität mittels PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid untersucht. Die diesbezüglich relevanten UE wurden wie folgt erhoben bzw. ausgewertet (Die Patienten waren noch nicht zur randomisierten Studienmedikation zugeteilt):

Der relevante Zeitraum („treatment emergent“) war definiert als der Zeitraum vom Tag der Verabreichung von Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid bis zu 6 Tagen nach dem Tag der Verabreichung von Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid, sofern dieser Zeitraum vor Zyklus 1 Tag 1 lag.

Als „möglicherweise“, „wahrscheinlich“ oder „definitiv“ im Zusammenhang mit Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid gemeldete UE, die nach dem 6-Tage-Fenster, aber vor dem Datum des Beginns der randomisierten Behandlung (Zyklus 1 Tag 1) auftraten, wurden ebenfalls als UE für Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid gewertet. Als nicht im Zusammenhang stehend gemeldete UE, die nach 6 Tagen auftraten, wurden nicht als UE für Gozetotid gewertet und in Listen gekennzeichnet.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PSMA-11 Safety Analysis Set (siehe Tabelle 4-14).

AESI für Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid wurden aufgrund der Ähnlichkeit des Liganden, der mit dem radioaktiven Nuklid verbunden ist, analog zu (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan definiert. Hiervon ausgenommen waren diejenigen AESI, die potenzielle Risiken für ausschließlich (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan darstellen.

Dargestellt werden UE jeglichen Schweregrads, Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie Schwerwiegende UE. Therapieabbrüche wurde nicht erhoben/ausgewertet, da Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid nur einmalig verabreicht wurde.

Unerwünschte Ereignisse unter Gallium-(<sup>68</sup>Ga)Gozetotid nach SOC/PT werden im Anhang 4-G.1 dargestellt

Erhebung und Darstellung der unerwünschten Ereignisse unter der randomisierten Studienmedikation

Der Endpunkt wurde operationalisiert als (Details siehe Tabelle 4-72):

- UE jeglichen Schweregrads
- Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Schwerwiegende UE
- Therapieabbruch aufgrund UE (definiert als Abbruch entweder von ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetium-vipivotidtraxetan oder BSC/BSoC oder als Abbruch beider Komponenten)
- AESI (nach Schweregrad)

Statistisch signifikante Ergebnisse zu UE nach SOC/PT werden im Hauptteil des Dossiers dargestellt. Die Ergebnisse aller UE nach SOC/PT werden im Anhang 4-G.2 dargestellt, zugehörige Kaplan-Meier-Kurven im separaten Anhang 4-H. Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden deskriptiv im Anhang 4-G.2.4 und Anhang 4-G.2.5 aufgeführt.

Weiterhin werden die Auswertungen zu den Gesamtraten der UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettalen Ereignisses auftraten, dargestellt. In Tabelle 4-6 sind diejenigen UE gelistet, die als im Zusammenhang mit dem SSE stehend ausgeschlossen wurden.

Die Erfassung der oben aufgeführten UE in der eingeschlossenen Studie folgt den diesbzgl. internationalen Standards und gilt somit als valide. So wurde die Kodierung der UE gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) vorgenommen, und der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

Tabelle 4-6: Liste der ausgeschlossenen UE (nach PT) und Prozeduren im Zusammenhang mit einem SSE

<b>UE (nach PT)/Prozeduren</b>	<b>Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis</b>
Acetabulum fracture	New symptomatic pathological bone fracture
Femoral neck fracture	New symptomatic pathological bone fracture
Femur fracture	New symptomatic pathological bone fracture
Hip fracture	New symptomatic pathological bone fracture
Intervertebral disc compression	Spinal cord compression
Pathological fracture	New symptomatic pathological bone fracture
Pelvic fracture	New symptomatic pathological bone fracture
Radiculopathy	Spinal cord compression
Rib fracture	New symptomatic pathological bone fracture

<b>UE (nach PT)/Prozeduren</b>	<b>Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis</b>
Scapula fracture	New symptomatic pathological bone fracture
Spinal compression fracture	New symptomatic pathological bone fracture
Spinal cord compression	Spinal cord compression
Spinal fracture	New symptomatic pathological bone fracture
Spinal stenosis	Spinal cord compression
Thoracic vertebral fracture	New symptomatic pathological bone fracture
Vertebral lesion	Spinal cord compression
Ablation and kyphoplasty	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Cervical fusion anterior	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Cryoablation right iliac bone	Tumor-related orthopedic surgical intervention
CT t-spine	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Internal fixation of femoral neck fracture	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Intramedullary nail in right femur	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Kyphoplasty	Tumor-related orthopedic surgical intervention
L1 cementing	Tumor-related orthopedic surgical intervention
L1 vertebroplasty	Tumor-related orthopedic surgical intervention
L4 laminectomy	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Laminectomy decompression lumbar	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Laminectomy l3	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Left hip fracture repair	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Left iliac wing, right pubic bone cryoablation	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Lumbar laminectomy	Tumor-related orthopedic surgical intervention
MRI t-spine, l-spine	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Open myelon decompression by laminectomy of the thoracic vertebrae 6 and 7	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Open reduction internal fixation	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Posterior c3-c7 decompression and fusion	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Posterior cervical fusion with stealth c7 decompression c5-t2 fusion (midline)	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Posterior t7-t9 laminectomy/fusion/stabilization	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Posterior thoracic and lumbar fusion with decompression with tumor removal	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Prophylactic fixation of right lower limb	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Radiotherapy	Requirement for radiation therapy to relieve bone pain
Rf ablation l3	Tumor-related orthopedic surgical intervention

UE (nach PT)/Prozeduren	Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis
Rf ablation l4	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Spine laminectomy	Tumor-related orthopedic surgical intervention
T2-t6 fusion	Tumor-related orthopedic surgical intervention
T4 decompression	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Thoracic laminectomy	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Tumor resection level t10-t11	Tumor-related orthopedic surgical intervention
Vertebroplasty l4	Tumor-related orthopedic surgical intervention
MRI: Magnetic Resonance Imaging; PT: Preferred Term; SSE: symptomatisches skelettbezogenes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

#### 4.2.5.2.3 Statistische Auswertung

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Analysen der VISION Studie wie nachfolgend beschrieben durchgeführt. Die Analysen wurden basierend auf dem PFS-Full Analysis Set (PFS-FAS), mit Ausnahme des PFS-FAS Safety Set für die Verträglichkeitsendpunkte, durchgeführt (siehe Tabelle 4-14). Dies ist konsistent mit den im Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan durch Novartis nachgereichten Analysen [37], die vom G-BA in der Beschlussfassung berücksichtigt wurden [2].

#### Time-to-event-Analysen

Die Hazard Ratio (HR) zwischen den Behandlungsgruppen und das zugehörige 95%-Konfidenzintervall aus der Cox-Proportional-Hazard-Regression sowie der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests wurden ermittelt. Konsistent zu den im SAP [6] definierten Analysen wurden sowohl für das Regressionsmodell als auch für den Log-Rank-Test die folgenden Stratifikationsfaktoren verwendet:

- LDH-Wert zu Studienbeginn:  $\leq 260$  IU/L vs.  $> 260$  IU/L
- Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn: ja vs. nein
- ECOG-Score zu Studienbeginn: 0 oder 1 vs. 2
- ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie: kein ARPI vs. mit ARPI

Wenn aufgrund nicht besetzter Strata kein stratifizierter Schätzer ermittelt werden konnte, wurden stattdessen unstratifizierte Schätzer ermittelt. Die davon betroffenen Endpunkte wurden in den statistischen Outputs entsprechend gekennzeichnet.

Time-to-event-Analysen zu patientenberichteten Endpunkten und UE-bezogenen Endpunkten wurden aufgrund von Konvergenzproblemen unstratifiziert durchgeführt.

Die Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Daraus wurde die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses berechnet und inklusive 95%-KI dargestellt. Die Ereignisraten wurden ebenfalls mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und zu definierten Zeitpunkten (z. B. 6 Monate, je nach Mindest-Follow-up) mit dem zugehörigen 95%-KI dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven wurden erstellt. Die Kaplan-Meier-Kurven sind im separaten Anhang 4-H dargestellt.

### **Responder-Analysen**

Die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung, definiert durch eine Verschlechterung um das jeweilige Responsekriterium, wurde wie die übrigen Time-to-event-Analysen, allerdings ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren, analysiert.

### **Analysen kontinuierlicher Daten mit wiederholten Messungen**

Die absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurde mittels eines MMRM berechnet. Das MMRM enthielt die Kovariaten Behandlung, Visite, Interaktion Behandlung\*Visite und Wert zu Studienbeginn als fixe Effekte. Die Visite wurde als Messwiederholung berücksichtigt. Soweit möglich, wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Falls das Modell nicht konvergierte, wurden andere Kovarianzstrukturen unterstellt (z. B. compound symmetry).

Ausschließlich Zeitpunkte mit mehr als 10 Patienten wurden in das Modell aufgenommen.

Für alle MMRM-Analysen wurden die Differenzen der Least-Square-Mittelwerte zwischen den Behandlungen zusammen mit 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten sowie die standardisierten Mittelwertunterschiede nach Hedges' g zusammen mit 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

Auf der Grundlage der MMRM-Analysen wurden Diagramme mit dem LS-Mittelwert und dem Standardfehler für jeden Behandlungsarm nach Visite dargestellt.

### **Subgruppenanalysen**

Patienten mit fehlenden Werten in den Subgruppenvariablen wurden aus den Analysen ausgeschlossen, ebenso wie Patienten in Subgruppenkategorien, die nur in einem Behandlungsarm vorhanden waren. Dies betraf die Kategorie „other“ in dem Subgruppenmerkmal „Abstammung“.

Entsprechend der Vorgaben der Dossievorlage (siehe Abschnitt 4.3.1.3.8) galten darüber hinaus die folgenden Filterregeln:

- Subgruppenanalysen wurden nur für Variablen durchgeführt, die zu Subgruppen von mindestens 10 Patienten führten.

- Für binäre Endpunkte wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, wenn mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen auftraten.
- Für Überlebenszeitanalysen wurden Kaplan-Meier-Kurven für einzelne Subgruppen nur bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Interaktionsterms ( $p < 0,05$ ) erzeugt.
- UE-Ergebnisse nach SOC und PT für einzelne Subgruppen wurden nur dann ermittelt, wenn der jeweilige Endpunkt für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) war.

Als Stratifikationsfaktoren bei Überlebenszeitanalysen für die Subgruppenanalysen dienten:

- LDH-Wert zu Studienbeginn:  $\leq 260$  IU/L vs.  $> 260$  IU/L
- Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn: ja vs. nein
- ECOG-Score zu Studienbeginn: 0 oder 1 vs. 2
- ARPI als Teil von BSC/BSoc zu Beginn der Studie: kein ARPI vs. mit ARPI

Wenn ein Stratifikationsfaktor gleichzeitig Subgruppenvariable war, wurde dieser bei der Analyse nicht berücksichtigt.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>6</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>7</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>8, 6</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

---

<sup>6</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>7</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>8</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

#### 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.*

Vor dem Hintergrund der erhöhten Häufigkeit zurückgenommener Einverständniserklärungen in den ersten Wochen der Studie VISION (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Sämtliche für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführten Sensitivitätsanalysen waren konsistent mit der primären Analyse für diesen Endpunkt. Weder die initial erhöhte Abbruchrate noch die diesbezüglich durchgeführten Maßnahmen zur Adressierung dieses Umstands hatten einen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse oder die Robustheit der Studienergebnisse (siehe [38, 39]).

#### 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.*

## **Durchgeführte Subgruppenanalysen**

### Subgruppenanalysen zu Gozetotid

Vor dem Hintergrund des zu bewertenden Arzneimittels Gozetotid wurden zusätzlich Subgruppenanalysen für diejenigen Patienten durchgeführt, die eine Dosis Gallium-<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid erhielten. Da für das PSMA-11 Safety Analysis Set ausschließlich Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit erhoben wurden, beschränken sich die Subgruppenanalysen auf diese Endpunkte.

Konsistent zum u.g. Subgruppenmerkmal „Anzahl Zyklen im (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan-Arm“, ist eine vergleichende Betrachtung im Sinne der hier relevanten Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) damit nicht gegeben und es wurde auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet. Die für Gallium-<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid

durchgeführten Subgruppenanalysen können den Anhängen des Studienberichts entnommen werden [40].

#### Subgruppenanalysen zur diagnostisch-therapeutischen Kette bestehend aus Gozetotid und (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Gozetotid wurden Subgruppenanalysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten der Studie VISION durchgeführt. Davon ausgenommen sind Endpunkte bzw. Auswertungen von Endpunkten, die für die vorliegende Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt werden.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen inklusive der Übersicht zu gemäß Studienprotokoll (inkl. Statistischem Analyseplan (SAP)) geplanten bzw. für das vorliegende Dossier definierten Subgruppenanalysen für die Studie VISION sind in der Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 4-80) zusammengestellt. Für die Subgruppenanalysen wurden die folgenden in der Studie VISION prädefinierten Subgruppenmerkmale gemäß Case Report Form (CRF) herangezogen [6]:

- ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie: kein ARPI vs. mit ARPI
- LDH-Wert zu Studienbeginn:  $\leq 260$  IU/L vs.  $> 260$  IU/L
- Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn: ja vs. nein
- ECOG-Score zu Studienbeginn: 0 oder 1 vs. 2
- Alter:  $< 65$  Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre
- Abstammung: Weiß vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere (einschließlich „Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner, Ureinwohner Amerikas oder Alaskas“ oder mehr als eine Abstammung angegeben)

Als weiteres Subgruppenmerkmal war im SAP [6] die Anzahl Zyklen im (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan-Arm ( $\leq 4$  Zyklen vs. 5-6 Zyklen) prädefiniert. Diesbezügliche Analysen erfolgten im Studienbericht [40] lediglich deskriptiv und nur für unerwünschte Ereignisse. Da eine Aufteilung des Komparator-Arms für dieses Merkmal und daher vollständige Subgruppenanalysen im Sinne obiger Vorgaben nicht möglich waren, wurden bezüglich dieses Merkmals keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen für dieses Subgruppenmerkmal (nur den (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan-Arm betreffend) können dem Studienbericht entnommen werden [40].

Zur Berücksichtigung von Zentrums- und Ländereffekten war es vorgesehen, Subgruppenanalysen nach dem Merkmal OECD (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)-Land (ja/nein) durchzuführen. Da nur ein randomisierter Patient im BSC/BSoC-Arm aus einem Nicht-OECD Land stammt (Puerto Rico) wurden keine Subgruppenanalysen nach OECD-Land durchgeführt. OECD-Länder verfügen über ein im

Vergleich hohes Pro-Kopf-Einkommen und über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem. Zudem wird seit 2003 eine gemeinsame Berichterstattung über ausgewählte Qualitätsindikatoren gesundheitlicher Versorgung innerhalb der OECD angestrebt [41]. Vor dem Hintergrund, dass über 99 % der in der VISION-Studie eingeschlossenen Patienten aus einem OECD-Land stammt, sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### **Begründung für die Wahl von Trennpunkten quantitativer Merkmale**

#### Alter: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre

Der Trennpunkt 65 Jahre basiert auf den Angaben der ICH Leitlinie zur Berücksichtigung geriatrischer Patienten in klinischen Studien [42].

#### LDH-Wert zu Studienbeginn: ≤ 260 IU/L vs. > 260 IU/L

Der Trennpunkt 260 IU/L stellt einen etablierten Grenzwert für die Messung der Laktatdehydrogenase bei Erwachsenen dar [43].

### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und

<sup>9</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

<sup>11</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>12</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>13</sup>.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>14, 15, 16</sup>

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

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

---

<sup>13</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>16</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-7: 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	Therapiarme
VISION	ja	Ja	abgeschlossen	Im Anschluss an die Behandlung mit der Studienmedikation konnten die Patienten an der Nachbeobachtung teilnehmen. Diese Nachbeobachtung dauerte 24 Monate nachdem der erste Patient mit der Nachbeobachtung begonnen hatte oder sobald 508 Todesfälle aufgetreten waren. Datenschnitt: 27.01.2021	<u>Diagnostik hinsichtlich PSMA-Positivität</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gallium-<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid</li> </ul> <u>Behandlungsphase</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <sup>177</sup>Lu)Lutetium-vipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC</li> <li>• BSC/BSoC</li> </ul>
<sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Information in Tabelle 4-7 hat den Stand 11.06.2024.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

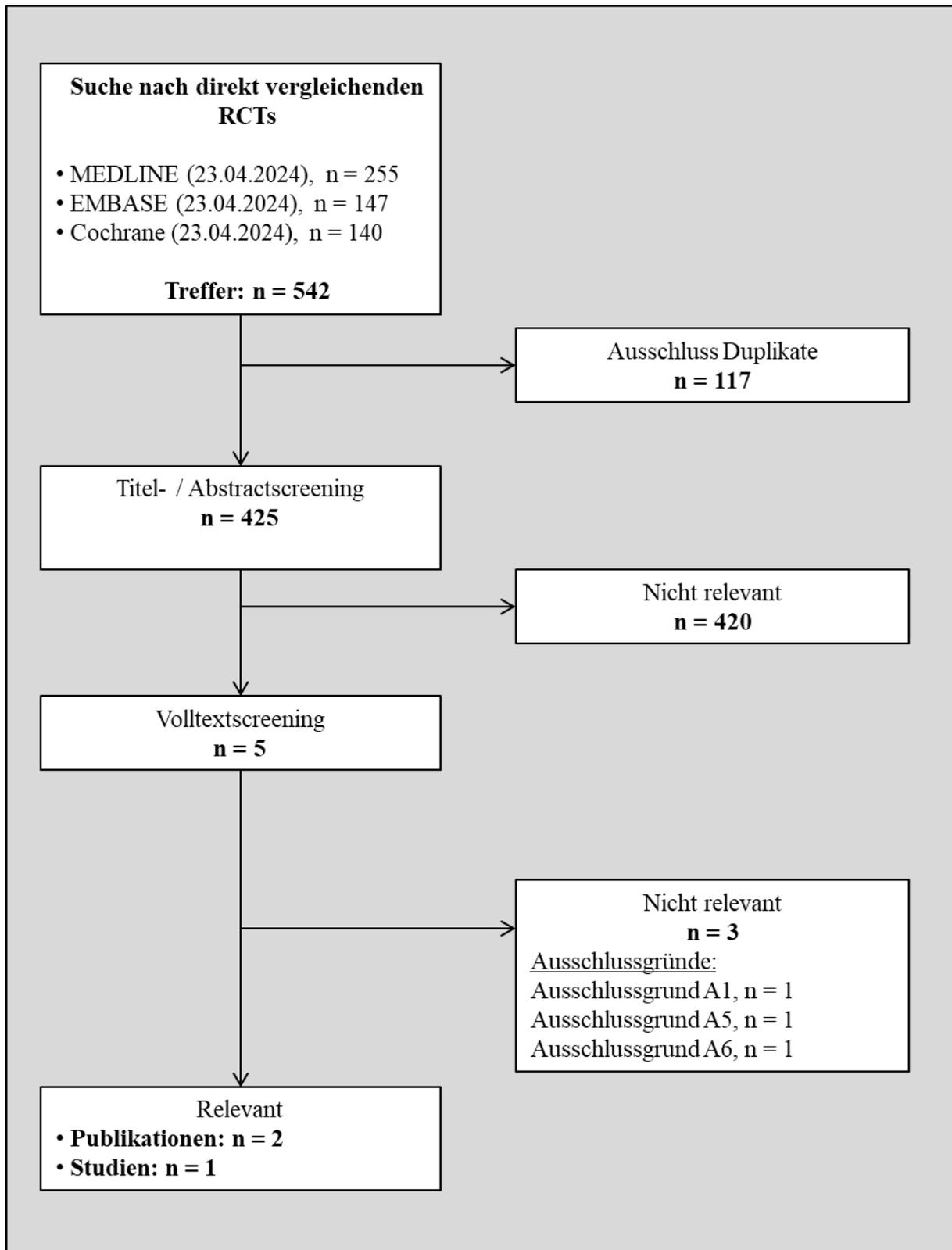


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) 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 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
VISION	Clinicaltrials.gov: NCT03511664 [44, 45] ICTRP WHO: EUCTR2018-000459-41 [46, 47] EU Clinical Trials: 2018-000459-41 [48]	ja	ja	abgeschlossen
<p>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. EudraCT: EU Clinical Trials Register; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 Information in Tabelle 4-9 hat den Stand 23.04.2024 (Datum der Durchführung der Recherche).

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) 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 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
VISION	Dossier ( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan Modul 4A inkl. Anhang [49, 50] IQWiG-Nutzenbewertung inkl. Addendum [51, 52] G-BA Beschluss [53], Tragende Gründe [2] und zusammenfassende Dokumentation [37]	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-10 hat den Stand 01.07.2024 (Datum der Durchführung der Recherche).

**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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
VISION	ja	ja	nein	ja [40]	ja [44–48]	Publikationen <sup>e,f</sup> : [38, 39, 44, 45] Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA: [2, 37, 49–53]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Supplementary Appendix [39] zur Publikation [38] zusätzlich angeben.</p> <p>f: enthält auch gefundene Treffer von Registereinträgen aus der bibliografischen Literaturrecherche)</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</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 4-12: 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
VISION	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	<p><u>Diagnostik hinsichtlich PSMA-Positivität</u> Gallium-<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid (n=1.003)</p> <p><u>Behandlungsphase</u> (Patienten im FAS/<b>PFS-FAS<sup>a</sup></b>) <sup>177</sup>Lu)Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC (n=551/<b>385</b>) BSC/BSoC (n=280/<b>196</b>)</p>	<p><u>Behandlungsdauer</u> Für beide Behandlungsarme betrug die Zyklusdauer für die Zyklen 1-6 sechs Wochen und für Zyklus 7 und darüber hinaus 12 Wochen<sup>b</sup>.</p> <p><u>Nachbeobachtung</u> Bis zu 24 Monate nach Eintritt des ersten Patienten in die langfristige Nachbeobachtung oder bis 508 Todesfälle eingetreten sind</p> <p><u>Datenschnitte</u> 27.01.2021: Primäre Analyse des rPFS und finale Analyse des OS 28.06.2021: Aktualisierte Daten</p>	<p><u>Ort</u> Belgien, Kanada, Dänemark, Frankreich, Niederlande, Puerto Rico, Schweden, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten</p> <p><u>Zeitraum</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienbeginn: 29.05.2018 (erster Patient, erste Visite)</li> <li>• Studie abgeschlossen am 15.12.2023</li> </ul>	<p><u>Diagnostik hinsichtlich PSMA-Positivität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit von Gallium-<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid</li> </ul> <p><u>Behandlungsphase</u> Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rPFS</li> <li>• OS</li> </ul> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum ersten SSE</li> </ul> <p>Weitere sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit von <sup>177</sup>Lu)Lutetium-vipivotidtraxetan</li> <li>• EQ-5D-5L</li> <li>• FACT-P</li> <li>• BPI-SF</li> <li>• PFS</li> </ul>

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
				zur Sicherheit und Verträglichkeit		
<p>a: zur Beschreibung der Analysepopulationen siehe Tabelle 4-14. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Analysen basieren auf dem PFS-FAS. Dies ist konsistent mit den im Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan durch Novartis nachgereichten Analysen [37], die vom G-BA in der Beschlussfassung berücksichtigt wurden [2]. Dementsprechend wurde der Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich basierend auf dem FAS dargestellt.</p> <p>b: Ab Zyklus 7 sollten alle Patienten nur noch BSC/BSoC erhalten.</p> <p><sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; AR: Androgenrezeptor; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of CareEQ-5D-5L: EuroQol 5-Dimensions 5-Level; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; mCRPC: metastasiertes kastrations-resistentes Prostatakarzinom; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PSMA: Prostataspezifisches Membranantigen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben; SSE: symptomatisches skelettbezogenes Ereignis</p>						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC	BSC/BSoC	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. <i>Vorbereitung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
VISION	<u>Diagnostik hinsichtlich PSMA-Positivität</u> Gallium-( <sup>68Ga</sup> -)Gozetotid		Einmalige Applikation des Diagnostikums zur Selektion von Patienten für einen Einschluss in die Behandlungsphase der Studie.  Gallium-( <sup>68Ga</sup> -)Gozetotid wurde als einzelne i.v.-Injektion über 10 - 20 Sekunden in einer Dosis von 111 - 185 MBq (3-5 mCi) verabreicht, gefolgt von einer Kochsalzinfusion. Die Infusion wurde nur von qualifiziertem/autorisiertem Personal verabreicht. Die Bildgebung und Dosierung erfolgte in Übereinstimmung mit den nationalen und/oder lokalen Strahlenschutzbestimmungen. Die Bildgebung wurde mit einer PET/CT-Kamera durchgeführt. In Verbindung mit den PET-Scans wurden niedrig dosierte CT-Transmissions-Scans gemäß dem Behandlungsstandard des Standorts durchgeführt. Die empfohlene anatomische Abdeckung der Bilder reichte von der Schädelbasis bis zur Mitte des Oberschenkels. Die Bildgebung erfolgte 50-100 Minuten nach der Injektion mit Gallium-( <sup>68Ga</sup> -)Gozetotid. In einigen Zentren gehörte die Verabreichung von Furosemid zum Standard, um die Eliminierung von Restaktivität im Harnsystem zu fördern; dies war jedoch im Rahmen des PET-Protokolls nicht erforderlich.
	<u>Behandlungsphase</u> <sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotid-tetraxetan: 7,4 GBq (± 10 %) alle 6 Wochen für max. 6 Zyklen + BSC/BSoC (siehe rechts)	BSC/BSoC: Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes und lokalen Vorgaben. Sofern machbar, wurde BSC/BSoC vor Randomisierung optimiert. Die Behandlung wurde	Für beide Behandlungsarme betrug die Zyklusdauer für die Zyklen 1-6 sechs Wochen und für Zyklus 7 und darüber hinaus 12 Wochen. Ab Zyklus 7 sollten alle Patienten aus beiden Behandlungsarmen nur noch BSC/BSoC erhalten.  Es waren maximal 6 Zyklen <sup>(177Lu)</sup> -Lutetiumvipivotid-tetraxetan erlaubt. Nach der Gabe von <sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotid-tetraxetan in Zyklus 4 wurde

Studie	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC	BSC/BSoC	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. <i>Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	fortgesetzt, solange sich nach Maßgabe des Prüfarztes ein klinischer Nutzen für den Patienten ergab oder bis eine Therapie erforderlich war, die in der Studie nicht erlaubt war.		<p>durch den Prüfarzt die Eignung des Patienten für den Erhalt von bis zu 2 weiteren Zyklen überprüft.</p> <p>Wenn der Patient alle folgenden Kriterien erfüllte und einer weiteren Behandlung zustimmte, konnte der Prüfarzt weitere 2 Zyklen <sup>(177Lu)</sup>Lutetiumvipivotid-tetraxetan verabreichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis eines Ansprechens (d. h. radiographisch, PSA, klinischer Nutzen)</li> <li>• Anzeichen einer Resterkrankung im CT mit Kontrastmittel/MRT oder Knochenscan</li> <li>• Verträglichkeit der <sup>(177Lu)</sup>Lutetiumvipivotid-tetraxetan Behandlung</li> </ul> <p><u>BSC/BSoC</u></p> <p>Erlaubt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterstützende Maßnahmen (Schmerzmedikamente, Transfusionen, Hydratation etc.)</li> <li>• Ketoconazol</li> <li>• Antiandrogene (einschließlich jeglicher Kortikosteroide und 5-Alpha-Reduktasehemmer)</li> <li>• Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid oder jegliche andere ARPIs</li> <li>• Strahlentherapie als externe Strahlentherapie oder Brachytherapie (systemische Radioisotope (z. B. Radium-223) oder Halbkörper-Strahlentherapie waren in der Studie nicht erlaubt)</li> <li>• Knochenspezifische Wirkstoffe: Zoledronsäure, Denosumab, Bisphosphonate</li> </ul> <p>Im Verlauf der Studie konnten die Wirkstoffe nach Bedarf kombiniert und angepasst werden.</p> <p>Nicht erlaubt waren:</p> <p>Prüfpräparate, zytotoxische Chemotherapie, Immuntherapie, andere systemische Radioisotope (z. B. Radium-223) oder eine Halbkörper-Strahlentherapie.</p>

Studie	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC	BSC/BSoC	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. <i>Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p><u>Dosisanpassungen und -unterbrechungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <sup>(177Lu)</sup>Lutetiumvipivotid-tetraxetan: Nach Ermessen des Prüfarztes kann eine Dosis verschoben oder reduziert (einmalig, höchstens um 20 %) werden. Nach einer Dosisreduktion konnte die Dosis nicht wieder erhöht werden. Wenn bei einem Patienten weitere Toxizitäten auftraten, die eine weitere Reduzierung erforderten, wurde die Behandlung abgebrochen. Bei einer Behandlungsverzögerung aufgrund von UE oder Toxizitätsmanagement, welche länger als 4 Wochen andauerte, wurde die Behandlung abgebrochen.</li> <li>• BSC/BSoC: Dosisanpassungen und -unterbrechungen von BSC/BSoC erfolgten gemäß lokalen Richtlinien.</li> </ul>
<p><sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CT: Computertomographie; Ga: Gallium; GBq: Gigabecquerel; MRT: Magnetresonanztomographie; PSA: Prostata-spezifisches Antigen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

#### 4.3.1.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen VISION

Gegenstand dieses Nutzenbewertungsverfahrens ist die Bewertung des Zusatznutzens von Gozetotid. Für das Nutzenbewertungsverfahren zu Gozetotid wurde die Studie VISION identifiziert.

Laut Methodenpapier des IQWiG zeichnen sich diagnostische Verfahren dadurch aus, dass ihr gesundheitsbezogener Nutzen (oder Schaden) im Wesentlichen erst dadurch zustande kommt, dass sich an sie therapeutische oder präventive Verfahren anschließen [5]. Relevant ist hierbei der Nachweis, dass eine – auch diagnostische – Intervention am Ende der Behandlungskette Effekte in patientenrelevanten Endpunkten erzielt. Für den diesbezüglichen Nachweis existieren für die Nutzenbewertung von diagnostischen Verfahren mehrere Studiendesigns [5].

Bei der Studie VISION handelt es sich um eine Studie im sogenannten „Anreicherungsdesign“: Hierbei erfolgt allein auf der Basis des zu prüfenden diagnostischen Tests eine Randomisierung eines Teils der Patienten, vorliegend der PSMA-positiven Patienten. Die Prüfung eines möglichen Therapieeffektes beim Rest der Patienten, vorliegend also den PSMA-negativen Patienten fehlt. Dennoch lassen sich aus der Studie VISION tragfähige Schlüsse für die

vorliegende Nutzenbewertung ziehen. Dies ist auf den auf PSMA gerichteten Wirkmechanismus von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan zurückzuführen, der keinen relevanten Effekt bei PSMA-negativen Patienten erwarten lässt.

Die Studie VISION untersucht die diagnostisch-therapeutische Kette, bestehend aus Gozetotid und (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan, als Ganzes. Hierdurch ist die diagnostische Intervention über die nachfolgende Behandlung mit patientenrelevanten Endpunkten unmittelbar verknüpft [5]. Daher lassen sich mit der Studie VISION Aussagen zum Zusatznutzen für die vorliegende Nutzenbewertung treffen.

Die VISION-Studie ist eine internationale, prospektive, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte und multizentrisch angelegte Phase III-Studie.

Das primäre Ziel der Studie ist der Vergleich von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC alleine bei erwachsenen Patienten mit progredientem PSMA-positivem mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden. Primäre Endpunkte der Studie sind rPFS und OS. Die Sicherheit der Therapie wird als sekundärer Endpunkt erhoben.

Beim Screening wurden die Patienten auf ihre Eignung für einen Einschluss in die Studie überprüft. Dies umfasste die Diagnostik der Patienten hinsichtlich der PSMA-Positivität durch einmalige Applikation von Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid.

#### 4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Bei der VISION Studie handelt es sich um eine Studie im Parallelgruppendesign. Das Studiendesign der VISION-Studie ist in Abbildung 2 dargestellt.

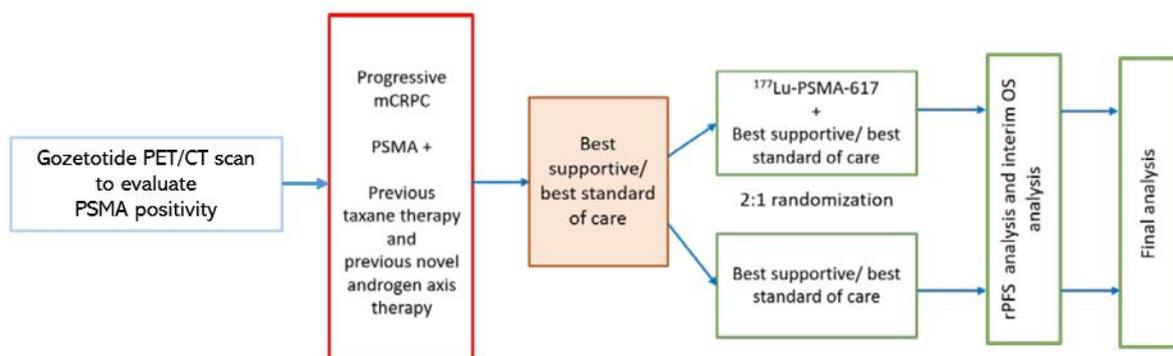


Abbildung 2: Design der VISION-Studie

Die Diagnostik mit Gallium-<sup>68</sup>Ga-Gozetotid wurde innerhalb von 4 Wochen (+2 Wochen) vor Zyklus 1 Tag 1 durchgeführt, jedoch nicht innerhalb von 6 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1. Die zentrale Beurteilung der Gallium-<sup>68</sup>Ga-Gozetotid-basierten PET/CT-Scans durch den Sponsor entschied anhand der folgenden Kriterien über die Eignung zur Aufnahme in die Studie:

1. Mindestens eine PSMA-positive Läsion. Eine „positive“ PET/CT-Läsion wurde definiert als Läsion mit einer höheren Aufnahme als das normale Leberparenchym, während eine „negative“ Läsion diejenigen Tumore mit einer Aufnahme, die kleiner oder gleich der Aufnahme in der Leber ist, waren.
2. Alle Lymphknoten mit einer Größe von  $\geq 2,5$  cm in der kurzen Achse mussten PSMA-positiv sein.
3. Alle Knochenmetastasen mit einer Weichteilkomponente von  $\geq 1,0$  cm in der kurzen Achse mussten PSMA-positiv sein (Patienten mit PSMA-negativen Knochenmetastasen ohne Weichteilkomponente, wurden nicht ausgeschlossen).
4. Alle festen Organmetastasen (z. B. Lunge, Leber, Nebennieren usw.)  $\geq 1,0$  cm in der kurzen Achse mussten PSMA-positiv sein.

Nur Patienten mit mindestens einer im PSMA-PET nachgewiesenen PSMA-positiven Läsion (d. h. Kriterium 1) und keinen negativen Läsionen (d. h. Kriterien 2-4) sollten in die Studie aufgenommen werden, sofern alle anderen Einschluss-/Ausschlusskriterien erfüllt waren.

Für den Einschluss in die Studie musste bei den Patienten weiterhin ein progressives mCRPC gemäß PCWG3-Kriterien nachgewiesen werden. Die Patienten mussten eine Vortherapie bestehend aus mindestens einem ARPI (z. B. Enzalutamid und/oder Abirateron) und mindestens einem, aber nicht mehr als zwei Taxanregimen vorweisen. Ein Taxanregime war definiert als mindestens zwei Zyklen eines Taxans. Wenn ein Patient nur eine Taxanbehandlung erhalten hat, war der Patient zur Teilnahme berechtigt, wenn der Arzt des Patienten ihn für ungeeignet hielt, eine zweite Taxanbehandlung zu erhalten (z. B. Gebrechlichkeit wegen geriatrischer oder gesundheitlicher Gründe, Intoleranz, usw.). Bis zur Version 3.0 des Protokolls wurden Patienten ebenfalls eingeschlossen, wenn diese nicht bereit waren, eine zweite Taxanbehandlung zu erhalten. Die weiteren Einschlusskriterien und die Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E aufgelistet.

Patienten, welche alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in einem Verhältnis von 2:1 und unter Berücksichtigung der folgenden vier Stratifikationsfaktoren randomisiert:

- Serum-Laktatdehydrogenase ( $\leq 260$  IU/L vs.  $> 260$  IU/L)
- Vorhandensein von Lebermetastasen (ja oder nein)
- ECOG-PS (0-1 vs. 2)
- ARPI als Teil von BSC/BSoC (ja vs. nein)

Die EOT-Visite wurde durchgeführt entweder 30 Tage nach dem die letzte ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtraxetan-Dosis verabreicht wurde oder eine Entscheidung zur Beendigung der Behandlung mit BSC/BSoC getroffen wurde, je nachdem, was später auftrat. Die EOT-Visite wurde vor einer in der Studie nicht erlaubten nachfolgenden Krebsbehandlung geplant.

Patienten, die einer langfristigen Nachbeobachtung zugestimmt hatten, traten nach der EOT-Visite in die langfristige Nachbeobachtungsphase ein. Die langfristige Nachbeobachtung umfasste die Erfassung von Röntgenbildern (falls ein Patient die Studie aus anderen Gründen als einer radiologischen Progression abbrach), des Gesamtüberlebens, von Informationen über neue Behandlungen und das Ansprechen des Patienten auf diese Behandlungen, die Bewertung von Nebenwirkungen sowie die Ergebnisse hämatologischer und chemischer Tests. Während der Nachbeobachtung wurden die Patienten alle 3 Monate ( $\pm 1$  Monat) per Telefon, E-Mail oder Brief kontaktiert, bis zum Ende der langfristigen Nachbeobachtungsphase (24 Monate nach Eintritt des ersten Patienten in die langfristige Nachbeobachtung) oder bis 508 Todesfälle eingetreten waren.

#### **4.3.1.2.1.1.2 Analysepopulationen**

In der VISION-Studie wurden die in Tabelle 4-14 genannten Analysepopulationen definiert. Von allen randomisierten Patienten des ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC-Studienarms (FAS) erhielten 96,0 % mindestens eine Dosis der zugewiesenen Behandlung (FAS Safety Analysis Set). Im BSC/BSoC-Studienarm betrug dieser Anteil 73,2 %. Letzteres ist hauptsächlich auf die erhöhte Häufigkeit zurückgenommener Einverständniserklärungen im BSC/BSoC-Studienarm zurückzuführen (weitere Angaben hierzu und diesbezüglich vorgenommene Maßnahmen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1.6).

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

Tabelle 4-14: Übersicht über die Analysepopulationen – VISION-Studie

<b>VISION</b>					
<b>Analysepopulation</b>	<b>Definition</b>	<b>Endpunkte</b>	<b>Anzahl (% randomisierter) Patienten pro Studienarm</b>		<b>Anzahl nicht randomisierter Patienten n=348<sup>a</sup></b>
			<b>nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b>		
			<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetium-vipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC n=551</b>	<b>BSC/BSoC n=280</b>	
<b>Gescreente Patienten (N=1.179)</b>					Keine PET/CT erhalten: 176 <sup>a</sup>
<b>PSMA-11 Safety Analysis Set</b>	Alle Patienten, die eine Dosis Gallium-( <sup>68</sup> Ga-)Gozetotid erhalten haben. Hierzu gehören auch gescreente Patienten, die nicht randomisiert wurden.  Randomisierte Patienten wurden in demjenigen Studienarm ausgewertet in den sie randomisiert wurden.	Sicherheit und Verträglichkeit von Gallium-( <sup>68</sup> Ga-)Gozetotid	551 (100)	280 (100)	Nach erhaltener PET/CT nicht randomisiert: 172 <sup>a</sup>
<b>Bezogen auf alle randomisierten Patienten</b>					
<b>Full Analysis Set (FAS)</b>	Alle randomisierten Patienten. Die Patienten wurden in dem Behandlungsarm ausgewertet, in welchen sie randomisiert wurden, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Es handelt sich hierbei um ein Intention-to-Treat (ITT) Analyseset.	Nicht zutreffend <sup>b</sup> .	551 (100)	280 (100)	-
<b>FAS Safety Analysis Set</b>	Teilmenge der Patienten im FAS, die mindestens eine Dosis der	Nicht zutreffend <sup>b</sup> .	529 (96,0)	205 (73,2)	-

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

VISION					
Analysepopulation	Definition	Endpunkte	Anzahl (% randomisierter) Patienten pro Studienarm		Anzahl nicht randomisierter Patienten n=348 <sup>a</sup>
			nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
			( <sup>177</sup> Lu)Lutetium-vipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC n=551	BSC/BSoC n=280	
	randomisierten Behandlung erhalten haben. Die Patienten wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation ausgewertet.				
<b>Bezogen auf Patienten, die ab dem 05. März 2019 randomisiert wurden<sup>b</sup></b>					
<b>PFS-FAS<sup>b</sup></b>	Teilmenge der Patienten des FAS, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• rPFS</li> <li>• Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis</li> <li>• Schmerzen</li> <li>• Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P</li> </ul>	385 (69,9)	196 (70,0)	-
<b>PFS-FAS Safety Analysis Set<sup>b</sup></b>	Teilmenge der Patienten des FAS Safety Analysis Set, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden.	Sicherheit und Verträglichkeit von ( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan	366 (66,4)	167 (59,6)	-
a: Details siehe Abbildung 69 in Anhang 4-E.					

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

VISION					
Analysepopulation	Definition	Endpunkte	Anzahl (% randomisierter) Patienten pro Studienarm		Anzahl nicht randomisierter Patienten n=348 <sup>a</sup>
			nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
			( <sup>177</sup> Lu)Lutetium-vipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC n=551	BSC/BSoC n=280	
<p>b: Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Analysen basieren auf dem PFS-FAS. Dies ist konsistent mit den im Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan durch Novartis nachgereichten Analysen [37], die vom G-BA in der Beschlussfassung berücksichtigt wurden [2]. Dementsprechend wurde der Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich basierend auf dem FAS dargestellt.</p> <p><sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; DCR: Disease Control Rate; EQ-5D: EuroQol 5-Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; PSA: Prostata-spezifisches Antigen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben; VAS: Visuelle Analogskala</p>					

#### 4.3.1.2.1.1.3 Studienmedikation

In der Studie VISION wurden alle gescreenten Patienten zur Überprüfung der PSMA-Positivität einer PET/CT mit Gallium-( $^{68}\text{Ga}$ -)Gozetotid unterzogen. Gallium-( $^{68}\text{Ga}$ )Gozetotid wurde als einzelne i.v.-Injektion über 10 - 20 Sekunden in einer Dosis von 111 - 185 MBq (3- 5 mCi) verabreicht, gefolgt von einer Kochsalzinfusion (Details siehe Tabelle 4-13).

PSMA-positive Patienten, die die sonstigen Einschlusskriterien ebenfalls erfüllten und randomisiert wurden, erhielten mit dem Beginn der Behandlung entweder ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtraxetan zuzüglich zu BSC/BSoC oder BSC/BSoC alleine. BSC/BSoC wurde für jeden Patienten nach dem Ermessen des Prüfarztes vor Randomisierung festgelegt.

Für beide Behandlungsarme betrug die Zyklusdauer für die Zyklen 1-6 sechs Wochen und für Zyklus 7 und darüber hinaus 12 Wochen. Die Gabe von ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtraxetan war auf maximal 6 Zyklen beschränkt. Ab Zyklus 7 sollten alle Patienten aus beiden Behandlungsarmen nur noch BSC/BSoC erhalten. Nach der Gabe von ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtraxetan in Zyklus 4 wurde durch den Prüfarzt die Eignung des Patienten (Kriterien siehe Tabelle 4-13) für den Erhalt von bis zu 2 weiteren Zyklen überprüft.

Die Gabe der Studienmedikation erfolgte unverblindet. Die Gabe einer radioaktiven Therapie kann von dem Patienten als auch von dem Personal vor Ort eindeutig festgestellt werden. Vorhersehbare Toxizitäten im Zusammenhang mit der radioaktiven Therapie, einschließlich Sialadenitis und hämatologischer Toxizität, hätten sowohl den Patienten als auch den Arzt über die verabreichte Therapie informiert. Darüber hinaus war es weder möglich noch angemessen, Patienten, welche kein ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtraxetan erhielten, den Strahlenschutzprotokollen gemäß den nationalen Strahlenschutzvorschriften zu unterziehen. Eine fehlende Verblindung aufgrund unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen ist gemäß IQWiG allerdings nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten [54].

#### *( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtraxetan*

( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtraxetan wurde als langsame i.v.-Injektion in einer Dosis von 7,4 Gigabecquerel (GBq) ( $\pm 10\%$ ) einmal alle 6 Wochen ( $\pm 1$ Woche) für maximal 6 Zyklen verabreicht. Die Verabreichung erfolgte ausschließlich von qualifiziertem Personal gemäß den nationalen Strahlenschutzvorschriften.

#### *BSC/BSoC-Optionen*

In der Studie VISION stand dem Prüfarzt eine im Protokoll definierte Auswahl von folgenden BSC/BSoC-Optionen zur Verfügung:

- Unterstützende Maßnahmen (Schmerzmedikamente, Transfusionen, Hydratation etc.)
- Ketoconazol
- Antiandrogene (einschließlich jeglicher Kortikosteroide und 5-Alpha-Reduktasehemmer)

- Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid oder jegliche andere ARPIs
- Strahlentherapie als externe Strahlentherapie oder Brachytherapie (systemische Radioisotope (z. B. Radium-223) oder Halbkörper-Strahlentherapie waren in der Studie nicht erlaubt)
- Knochenspezifische Wirkstoffe: Zoledronsäure, Denosumab, Bisphosphonate

Während der Studie mussten bei den Patienten die nach Kastration erreichten Testosteronwerte durch chemische Kastration aufrechterhalten werden, sofern keine bilaterale Orchiectomie durchgeführt wurde. Nicht erlaubt waren in der Studie VISION die Gabe von Prüfpräparaten, zytotoxische Chemotherapie (z. B. Cabazitaxel), Immuntherapie, andere systemische Radioisotope (z. B. Radium-223) oder eine Halbkörper-Strahlentherapie.

Die zur Optimierung der Patientenversorgung erlaubten BSC/BSoC-Optionen waren in der Studie VISION nicht von vornherein vorgeschrieben, um den onkologischen Spezialisten die Möglichkeit zu geben, die BSC/BSoC-Optionen nach Bedarf und ihrem fachlichen Urteil entsprechend einzusetzen. Die BSC/BSoC-Option konnte jederzeit während der Studie geändert werden und war deshalb nicht für die Dauer des Behandlungszeitraums festgelegt. Darüber hinaus erhielten nicht alle Patienten die gleiche BSC/BSoC-Option (siehe Anhang 4-G.9). Die Behandlung wurde fortgesetzt, solange sich nach Maßgabe des Prüfarztes ein klinischer Nutzen für den Patienten ergab oder bis eine Therapie erforderlich war, die in der Studie nicht erlaubt war.

In die Studie VISION wurden Patienten eingeschlossen, die einen Testosteron-Wert  $<50$  ng/dL<sup>17</sup> oder  $<1,7$  nmol/L hatten [55]. Die in der Studie ggf. durchgeführte Therapie mit ARPI konnte jederzeit und patientenindividuell angepasst werden. Die Studie VISION deckt somit die diesbezüglichen Vorgaben der Fachinformation von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat ab („Pluvicto wird in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs angewendet“) [4].

Weitere Details zur Gabe der von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat und BSC/BSoC finden sich in Tabelle 4-13. Die Wirkstoffe als Teil von BSC/BSoC aller Patienten (PFS-FAS) sind Anhang 4-G.9, sämtliche als Begleitmedikation verabreichte Therapien in Anhang 4-G.8 dargestellt.

---

<sup>17</sup> Letzte diesbezügliche Formulierung im Protokoll „Patients must have a castrate level of serum/plasma testosterone ( $<50$  ng/dL or  $<1.7$  nmol/L)“ (vorherige Version 2.0: „Patients must have castrate level of serum testosterone ( $<50$  ng/dL or  $<1.7$  nmol/L).“; Version 1.0: „Patients must have prior orchiectomy and/or ongoing androgen-deprivation therapy and a castrate level of serum testosterone ( $<50$  ng/dL or  $<1.7$  nmol/L)“.

#### 4.3.1.2.1.1.4 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Studie VISION untersucht die diagnostisch-therapeutische Kette, bestehend aus Gozetotid und (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan, als Ganzes. Für die diesbezügliche Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) legte der G-BA die folgende zVT fest: eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Cabazitaxel, Olaparib, Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapien der Komorbidität, des Allgemeinzustandes sowie des BRCA1/2-Mutationsstatus. Laut G-BA wird für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer vergleichenden Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet erwartet, „dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht“ [56]. Die Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor Gruppenzuordnung erfolgen. Außerdem wird vom G-BA erwartet, dass in der Studie eine Fortführung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation möglich ist. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird darunter eine operative Kastration oder eine medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Aufgrund der palliativen Therapiesituation und der daraus folgenden besonderen Bedeutung der Lebensqualität und Symptomkontrolle wird eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen in der Studie vorausgesetzt.

Insgesamt wurde in der Studie VISION eine Vielzahl von BSC/BSoC-Optionen (Unterstützende Maßnahmen, Ketoconazol, Antiandrogene, ARPIs, externe Strahlentherapie, Brachytherapie und knochenspezifische Wirkstoffe) angewandt, um sicherzustellen, dass die Patienten optimal behandelt wurden. Keine dieser BSC/BSoC-Optionen war vorgeschrieben, aber jede dieser Optionen war erlaubt. Durch diese Flexibilität wurde sichergestellt, dass die Ärzte die verfügbaren Optionen verabreichen durften, um die Versorgung und die Lebensqualität der Patienten zu optimieren. Die vom G-BA bestimmte zVT enthält zusätzlich zu den zur Verfügung stehenden BSC/BSoC-Optionen Cabazitaxel, eine in der VISION-Studie nicht erlaubte zytotoxische Chemotherapie. In die Studie VISION wurden Patienten eingeschlossen, welche bereits einen maximalen Behandlungserfolg durch mindestens eine vorangegangene Chemotherapie und mindestens einen ARPI erzielt haben. Somit haben die Patienten, die in die VISION-Studie eingeschlossen wurden, ihre patientenindividuell am besten geeignete Therapie erhalten.

Aus den Ausführungen in dem Abschnitt 4.3.1.2.1.1.2 geht hervor, dass alle in der VISION-Studie zur Verfügung stehenden BSC/BSoC Optionen (Unterstützende Maßnahmen, Ketoconazol, Antiandrogene, ARPIs, externe Strahlentherapie, Brachytherapie und knochenspezifische Wirkstoffe) die Anforderungen des G-BA aus dem Beratungsgespräch zu (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan [56] erfüllen und somit adäquat umgesetzt wurden. Dementsprechend wurde die Studie VISION vom G-BA bei der Bewertung des Zusatznutzens von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan berücksichtigt [2].

**4.3.1.2.1.1.5 Exposition, Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie Folgetherapien***Exposition mit Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid*

Tabelle 4-15 enthält Angaben zur Exposition mit Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid.

Tabelle 4-15: Exposition mit Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid (PSMA-11 Safety Analysis Set)

VISION Dauer der Behandlung und Zyklen	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetium- vipivotidtraxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280
<b>Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid Aktivität – injizierte, zerfallskorrigierte Dosis (MBq)</b>			
n	172	551	280
Mittelwert (SD)	167,6 (22,5)	166,9 (22,9)	167,28 (23,9)
Median	170,2	166,5	166,5
Min-Max	96,4-241,0	105,0-236,8	92,8-287,5
<b>Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid Aktivität – injizierte, zerfallskorrigierte Dosis nach Körpergewicht (MBq/kg)</b>			
n	164	539	273
Mittelwert (SD)	1,9 (0,4)	2,0 (0,4)	2,0 (0,4)
Median	1,9	1,9	1,9
Min-Max	0,9-3,7	1,1-3,1	1,0-3,3
<small><sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol 5-Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; n/N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung</small>			

*Behandlungsdauer mit der randomisierten Studienmedikation*

Die Dauer der Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC) ist in Tabelle 4-16 dargestellt. Die Dauer der Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation war im (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC-Arm länger als im BSC/BSoC-Arm (Median 7,9 vs. 2,1 Monate).

Die Dauer der Behandlung mit Lutetium (<sup>177</sup>Lu)vipivotidtraxetan und eine diesbezügliche Übersicht der Zyklen ist in Tabelle 4-17 dargestellt.

Die Dauer der Behandlung mit BSC/BSoC sowie Angaben zur Dauer der Behandlung mit ARPI sind in Tabelle 4-18 dargestellt. Die Dauer der Behandlung mit BSC/BSoC war im (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC-Arm länger als im BSC/BSoC-Arm (Median 7,6 vs. 2,1 Monate).

Tabelle 4-16: Behandlungs- und Beobachtungsdauer mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

<b>VISION Behandlungs- und Beobachtungsdauer je Endpunkt</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid- tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA- PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b>
<b>Dauer der Behandlung (Monate)</b>		
N	366	167
Mittelwert (SD)	7,91 (4,22)	3,39 (3,58)
Median	7,87	2,10
Min-Max	0,62-19,75	0,13-20,99
<b>Beobachtungsdauer je Endpunkt (Monate)</b>		
<b>Gesamtüberleben</b>		
N	385	196
Median [95%-KI]	18,76 [18,00; 19,58]	18,33 [17,48; 19,58]
Min-Max	3,25-22,80	0,03-22,77
<b>Radiographisches progressionsfreies Überleben</b>		
N	385	196
Median [95%-KI]	16,36 [14,26; 16,99]	3,88 [2,43; 5,36]
Min-Max	0,03-22,57	0,03-19,78
<b>Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis</b>		
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (inkl. Tod)		
N	385	196
Median [95%-KI]	16,99 [15,87; 17,35]	16,85 [n.e.; n.e.]
Min-Max	2,50-22,57	0,03-19,81
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (exkl. Tod)		
N	385	196
Median [95%-KI]	8,38 [7,13; 9,07]	2,33 [2,17; 2,66]
Min-Max	0,03-22,57	0,03-19,81
<b>Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF</b>		
Stärkster Schmerz (2 Punkte <sup>a</sup> )		

<b>VISION</b> <b>Behandlungs- und</b> <b>Beobachtungsdauer je Endpunkt</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid- tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA- PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b>
N	325	126
Median [95%-KI]	10,15 [8,84; 11,73]	3,45 [2,79; 4,86]
Min-Max	0,46-22,57	0,03-17,22
<b>Stärkster Schmerz (1,5 Punkte<sup>b</sup>)</b>		
N	325	126
Median [95%-KI]	10,15 [8,84; 11,73]	3,45 [2,79; 4,86]
Min-Max	0,46-22,57	0,03-17,22
<b>Schmerzintensität (2 Punkte<sup>a</sup>)</b>		
N	325	126
Median [95%-KI]	9,30 [8,61; 11,07]	3,45 [2,99; 4,14]
Min-Max	0,46-22,57	0,03-17,22
<b>Schmerzintensität (1,5 Punkte<sup>b</sup>)</b>		
N	325	126
Median [95%-KI]	9,92 [8,84; 11,30]	3,68 [2,99; 4,14]
Min-Max	0,46-22,57	0,03-17,22
<b>Beeinträchtigung durch Schmerz (2 Punkte<sup>a</sup>)</b>		
N	325	126
Median [95%-KI]	10,32 [8,94; 11,50]	3,84 [2,99; 4,30]
Min-Max	1,54-22,57	0,03-17,22
<b>Beeinträchtigung durch Schmerz (1,5 Punkte<sup>b</sup>)</b>		
N	325	126
Median [95%-KI]	10,97 [8,97; 11,83]	3,84 [3,02; 4,86]
Min-Max	1,54-22,57	0,03-17,22
<b>Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P</b>		
<b>Ich habe Schmerzen (0,6 Punkte<sup>b</sup>)</b>		
N	321	125
Median [95%-KI]	10,97 [9,26; 11,83]	4,07 [3,15; 4,99]
Min-Max	1,54-22,57	0,79-17,22
<b>Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums</b>		
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums		
N	385	196

<b>VISION</b> <b>Behandlungs- und</b> <b>Beobachtungsdauer je Endpunkt</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid- tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA- PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b>
Median [95%-KI]	17,22 [16,82; 17,97]	17,22 [n.e.; n.e.]
Min-Max	2,89-22,57	0,03-19,81
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums ohne klinische Progression oder Tod		
N	385	196
Median [95%-KI]	9,20 [8,38; 11,04]	2,4 [2,23; 2,79]
Min-Max	0,03-22,57	0,03-19,81
<b>Gesundheitszustand mittels EQ- 5D VAS</b>		
EQ-5D VAS (15 Punkte <sup>b</sup> )		
N	322	125
Median [95%-KI]	10,09 [8,87; 11,83]	4,14 [3,19; 5,49]
Min-Max	1,54-22,57	0,03-19,81
<b>Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels FACT-P</b>		
FACT-P (10 Punkte <sup>a</sup> )		
N	321	125
Median [95%-KI]	11,50 [9,26; 13,77]	4,86 [3,84; 5,98]
Min-Max	1,54-22,34	0,03-19,78
FACT-P (23,4 Punkte <sup>b</sup> )		
N	321	125
Median [95%-KI]	9,76 [8,8; 11,3]	3,84 [2,99; 4,24]
Min-Max	1,54-22,34	0,03-19,81
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
<b>UE jeglichen Schweregrads</b>		
N	366	167
Median [95%-KI]	11,07 [n.e.; n.e.]	3,02 [n.e.; n.e.]
Min-Max	4,21-13,01	0,23-5,29
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>		
N	366	167
Median [95%-KI]	11,53 [10,15; 13,01]	3,68 [2,63; 4,14]
Min-Max	1,58-22,57	0,23-19,81
<b>Schwerwiegende UE</b>		
N	366	167
Median [95%-KI]	10,15 [9,03; 11,40]	2,99 [2,50; 3,94]

<b>VISION</b> <b>Behandlungs- und Beobachtungsdauer je Endpunkt</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b>
Min-Max	1,58-22,57	0,23-19,81
<b>Therapieabbruch beider Komponenten ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan und BSC/BSoC) aufgrund UE</b>		
N	366	167
Median [95%-KI]	8,77 [7,82; 9,23]	2,69 [2,37; 3,02]
Min-Max	1,08-22,57	0,23-19,81
<b>Therapieabbruch entweder von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan oder BSC/BSoC aufgrund UE</b>		
N	366	167
Median [95%-KI]	9,26 [8,80; 10,48]	2,69 [2,37; 3,02]
Min-Max	1,08-22,57	0,23-19,81
a: Prädefiniertes Responsekriterium [6]		
b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15% der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage		
Die Auswertungen der Beobachtungszeit erfolgten für unerwünschte Ereignisse basierend auf dem PFS-FAS Safety Analysis Set, für die sonstigen Endpunkte basierend auf dem PFS-FAS (siehe Tabelle 4-14).		
<sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol 5-Dimensions; FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; n/N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala		

Tabelle 4-17: Dauer der Behandlung mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan und Überblick über die Zyklen (PFS-FAS)

<b>VISION</b> <b>Dauer der Behandlung und Zyklen</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=385</b> <b>(untenstehende Angaben beziehen sich auf die Verabreichung von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan alleine)</b>
<b>Dauer der Behandlung mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan (Monate)</b>	
n	366
Mittelwert (SD)	6,28 (2,435)
Median	6,90
Min-Max	0,6-10,2

<b>VISION</b> <b>Dauer der Behandlung und Zyklen</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid N=385</b>  <b>(untenstehende Angaben beziehen sich auf die Verabreichung von (<sup>177</sup>Lu)Lutetium- vipivotidtetraaxetan alleine)</b>
<b>Anzahl der vom Patienten begonnenen Zyklen, n (%)</b>	
n	366
Mittelwert (SD)	4,5 (1,70)
Median	5,0
Min-Max	1-6
<b>Anzahl der vom Patienten begonnenen Zyklen, n (%)</b>	
n	366
1 Zyklus	21 (5,7)
2 Zyklen	42 (11,5)
3 Zyklen	59 (16,1)
4 Zyklen	46 (12,6)
5 Zyklen	25 (6,8)
6 Zyklen	173 (47,3)
<b>Durchschnittliche Dauer der Behandlungszyklen (Monate)</b>	
n	366
Mittelwert (SD)	1,40 (0,113)
Median	1,37
Min-Max	0,6-2,4
<b>Patienten mit mindestens einem verzögerten Zyklus, n (%)</b>	
Anzahl der verzögerten Zyklen	
n	68
Mittelwert (SD)	1.2 (0,44)
Median	1.0
Min-Max	1-3
Grund für die Verzögerung des Zyklus/der Zyklen, n (%) <sup>a</sup>	
Verspätung aufgrund von Planungsproblemen	45 (11,7)
Verzögert aufgrund von UE	25 (6,5)

<b>VISION</b> <b>Dauer der Behandlung und Zyklen</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoc nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid N=385</b>  <b>(untenstehende Angaben beziehen sich auf die Verabreichung von (<sup>177</sup>Lu)Lutetium- vipivotidtetraaxetan alleine)</b>
<b>Gesamtumfang der (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan- Exposition</b>	
Kumulative Aktivität (GBq)	
n	366
Mittelwert (SD)	33,22 (12,856)
Median	37,61
Min-Max	7,0-48,3
Verabreichte Aktivität (GBq/Monat)	
n	366
Mittelwert (SD)	5,37 (0,559)
Median	5,41
Min-Max	3,1-12,3
Relative Aktivität (%) <sup>b</sup>	
n	366
Mittelwert (SD)	102,66 (7,856)
Mittelwert	102,40
Min-Max	90,5-229,9
a: Ein Patient kann in mehr als einer Zeile gezählt werden.	
b: Aktivität insgesamt / geplante Aktivität insgesamt	
Die Zyklusdauer unter der ( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan-Therapie beträgt 6 Wochen (±1 Woche). Es werden maximal 6 Zyklen verabreicht.	
<sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoc: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; GBq: Gigabecquerel; Max: Maximum; Min: Minimum; n/N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-18: Dauer der Behandlung mit BSC/BSoC

<b>VISION Dauer der Behandlung</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid- tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid N=385</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA- PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid N=196</b>
<b>Dauer der Behandlung mit BSC/BSoC (Monate)</b>		
n	366	167
Mittelwert (SD)	8,8 (5,5)	3,4 (3,6)
Median	7,6	2,1
Min-Max	0,5-22,3	0,1-21,0
<b>Dauer der Behandlung mit einem ARPI als Teil von BSC/BSoC (Monate)</b>		
n	190	124
Mittelwert (SD)	8,03 (5,860)	3,34 (3,930)
Median	6,51	1,94
Min-Max	0,0-20,9	0,1-21,0
<small><sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; n/N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung</small>		

### *Folgetherapie*

Die krebisbedingten Folgetherapien sind in Anhang 4-G.11 dargestellt. Die Anzahl und die Art der Medikamente waren zwischen den beiden randomisierten Armen ausgeglichen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die krebisbedingte Folgetherapie keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse des Gesamtüberlebens hat.

#### **4.3.1.2.1.1.6 Protokolländerungen**

Nachfolgend werden Protokolländerungen, welche die primären Endpunkte OS und rPFS betreffen, beschrieben (für eine Zusammenfassung aller Protokolländerungen siehe Tabelle 4-101 in Anhang 4-E).

##### *Protokolländerung 2 vom 16. Januar 2019*

Ursprünglich war nur das OS der primäre Endpunkt der Studie. Es waren 750 zu randomisierende Patienten und 489 OS-Ereignisse geplant, rPFS war als zentraler sekundärer Endpunkt vorgesehen. Kurz nachdem der erste Patient seine erste Visite hatte (29. Mai 2018) wurde rPFS als weiterer primärer Endpunkt festgelegt (Protokolländerung 2 vom 16. Januar 2019). Zu diesem Zeitpunkt waren bereits ca. 140 Patienten randomisiert.

Die Protokolländerung und die damit verbundene Änderung des primären Endpunktes sollte eine schnellere Einreichung und Zulassung in den USA ermöglichen. Diese Annahme basiert auf einer Veröffentlichung zu gemäß Food and Drug Administration (FDA) adäquaten Endpunkten beim Prostatakarzinom und auf der Anerkennung von rPFS als Standardendpunkt beim metastasierten Prostatakarzinom [57].

Alternative primäre Endpunkte gelten gemäß ICH E9-Leitlinie [58] und entsprechender Leitlinien der FDA [59] und EMA [60] als mehrfache primäre Endpunkte. Diesbezüglich ist die Kontrolle des Fehlers 1. Art von Bedeutung mit prospektiver Definition aller vorgesehenen Endpunkte, Zeitpunkte, Populationen und Auswertungen. Daher wurde die VISION-Studie neu ausgerichtet auf eine primäre Analyse bezogen auf rPFS mit 457 entsprechenden Ereignissen, einer zeitgleichen Interimanalyse des OS und einer finalen OS-Analyse mit 489 Todesfällen. Die geplante Patientenzahl und Dauer der Studie inkl. Nachbeobachtung blieb unverändert. Das überarbeitete Studiendesign ging mit einer Power für rPFS in Höhe von 84 % ( $\alpha=0,004$ ) und für OS in Höhe von 90 % ( $\alpha_{\text{interim}}=0,001$ ;  $\alpha_{\text{final}}=0,023-0,025$ ) einher. Selbst wenn bei alternativen Endpunkten der Nachweis eines Vorteils basierend auf nur einem Endpunkt genügt, fließen doch die Ergebnisse beider präspezifizierter Endpunkte (hier rPFS und OS), seien sie positiv oder negativ, in die Gesamtbewertung des Nutzen-Risiko-Profiles ein. Die Protokolländerung hat somit keinen negativen Einfluss auf den Endpunkt OS und dessen Integrität bleibt für die Studie gewahrt.

Diesbezüglich kam die EMA im Zuge des Zulassungsverfahrens zu dem Schluss, dass die Reliabilität der Daten gewährleistet ist [61].

#### *Protokolländerung 3 vom 01. April 2019 und Protokolländerung 4 vom 08. Juli 2019*

Kurz nach Beginn der Studie zeigte sich eine erhöhte Häufigkeit zurückgenommener Einverständniserklärungen im BSC/BSoC-Arm. Die Rücknahme der Einverständniserklärung aus jedwedem Grund war den Patienten der VISION-Studie gemäß den ethischen Vorgaben bei klinischen Studien [62] jederzeit erlaubt [55]. Die erhöhte Häufigkeit zurückgenommener Einverständniserklärungen im vorliegenden Fall war auf Missverständnisse bei den Prüfarzten in Bezug auf die zur Verfügung stehenden Therapien unter BSC/BSoC, das unverblindete Studiendesign und veröffentlichte Information zur potenziellen Wirksamkeit der Prüfintervention zurückzuführen. Insbesondere waren viele Patienten darüber enttäuscht, nicht in den Interventionsarm randomisiert worden zu sein, sie wollten (nicht erlaubte) Taxane oder wollten die geplanten Visiten nicht einhalten.

Durch die zurückgenommenen Einverständniserklärungen konnten keine vollständigen Daten für den Endpunkt rPFS dokumentiert werden, sodass diesbezügliche Auswertungen potenziell verzerrt sind. Im Zuge der Adressierung dieses Umstands wurden mehrere erläuternde Maßnahmen in den Studienzentren vorgenommen, die am 05. März 2019 in Kraft getreten sind. In diesem Zusammenhang wurde auch die Auswertung des Endpunkts rPFS angepasst. So wurde die Analyse des rPFS beschränkt auf diejenigen Patienten, die am 05. März 2019 oder

später randomisiert worden sind. Die demographischen und krankheitsbezogenen Patientencharakteristika waren in beiden Studienarmen sowohl für alle randomisierten Patienten als auch für Patienten, die ab dem 5. März 2019 randomisiert wurden, vergleichbar (siehe [38, 39]). Eine Übersicht zum diesbezüglichen Patientenfluss ist in Anhang 4-G.12 dargestellt.

Sämtliche für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführten Sensitivitätsanalysen waren konsistent mit der primären Analyse für diesen Endpunkt. Weder die initial erhöhte Abbruchrate noch die diesbezüglich durchgeführten Maßnahmen zur Adressierung dieses Umstands hatten einen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse oder die Robustheit der Studienergebnisse (siehe [38, 39]).

Im Zusammenhang mit der Protokolländerung 4 wurden auch die folgenden Änderungen vorgenommen:

- Anpassung von  $\alpha$  zwischen rPFS und OS, um weniger rPFS-Ereignisse zu ermöglichen, bei gleichbleibender Power für rPFS und OS (rPFS:  $\alpha=0,004$ ; 364 statt 457 rPFS-Ereignisse; OS:  $\alpha=0,020-0,025$ ; 508 statt 489 OS-Ereignisse)
- Erhöhung der Anzahl zu randomisierender Patienten um 64 Patienten, um eine ausreichende Anzahl Ereignisse und Power sowie fristgerechten Abschluss der Studie zu gewährleisten.
- Auswertung des OS basierend auf allen randomisierten Patienten gemäß ITT-Prinzip

Die meisten aller Protokolländerungen (siehe Tabelle 4-101 in Anhang 4-E) wurden früh im Verlauf der Studie bei noch geringer Anzahl randomisierter Patienten eingeführt. Insbesondere ereigneten sich zum Zeitpunkt der Protokolländerungen nur wenige rPFS-Ereignisse.

#### 4.3.1.2.1.1.7 Datenschnitte

Die primäre Analyse zum Endpunkt rPFS war geplant, sobald 364 rPFS-Ereignisse bei Patienten, die am 05. März 2019 oder später randomisiert wurden, aufgetreten waren. Gleichzeitig war eine Interimanalyse zum OS basierend auf allen randomisierten Patienten vorgesehen. Die finale Analyse zum OS war geplant, sobald 508 Todesfälle aufgetreten sind. Die Interimanalyse zum Gesamtüberleben wurde nicht durchgeführt, da die geplante Anzahl von OS-Ereignissen vor der geplanten Anzahl von rPFS-Ereignissen beobachtet wurde.

Die Grundlage für die im Dossier dargestellten Analysen basierten auf dem Datenschnitt vom 27. Januar 2021. Zu diesem Zeitpunkt wurde die primäre Analyse zum Endpunkt rPFS ausgelöst und gleichzeitig 530 OS-Ereignisse erreicht. Für die Zulassungsbehörden wurde ein 90 Tage Sicherheitsupdate, ausschließlich für Daten bezogen auf Sicherheit und Verträglichkeit, durchgeführt (Cut-Off: 28. Juni 2021). Bereits zum Datenschnitt vom 27. Januar 2021 hatten alle Patienten die Behandlung mit ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtraxetan

beendet. Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 28. Juni 2021 werden ergänzend im Anhang 4-G.6 dargestellt.

#### 4.3.1.2.1.2 Demographische Charakteristika zu Studienbeginn

##### 4.3.1.2.1.2.1 Patienten, die eine Dosis Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid erhalten haben

Die demographischen Charakteristika zu Studienbeginn der Patienten, die eine Dosis Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid erhalten haben (PSMA-11 Safety Analysis Set), sind in Tabelle 4-19 dargestellt. Die demographischen Charakteristika waren zwischen den Studienarmen ausgeglichen.

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographische Charakteristika zu Studienbeginn - PSMA-11 Safety Analysis Set)

VISION Demographische Charakteristika zu Studienbeginn	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetium- vivotidtraxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280
<b>Alter (Jahre)</b>			
n	172	551	280
Mittelwert (SD)	69,3 (7,9)	69,7 (7,4)	70,5 (7,8)
Median	70,0	70,0	71,5
Min-Max	47-90	48-94	40-89
<b>Altersklasse, n (%)</b>			
< 65 Jahre	46 (26,7)	145 (26,3)	60 (21,4)
≥ 65 Jahre	126 (73,3)	406 (73,7)	220 (78,6)
≥ 65-84 Jahre	121 (70,3)	398 (72,2)	214 (76,4)
≥ 85 Jahre	5 (2,9)	8 (1,5)	6 (2,1)
<b>Abstammung, n (%)</b>			
Weiß	147 (85,5)	486 (88,2)	235 (83,9)
Schwarz/Afroamerikanisch	11 (6,4)	34 (6,2)	21 (7,5)
Asiatisch	4 (2,3)	9 (1,6)	11 (3,9)
Andere <sup>a</sup>	2 (1,2)	2 (0,4)	0
Keine Angabe	8 (4,7)	20 (3,6)	13 (4,6)
<b>Ethnie, n (%)</b>			
Hispanisch oder Latino	4 (2,3)	11 (2,0)	3 (1,1)
Weder Hispanisch noch Latino	147 (85,5)	471 (85,5)	240 (85,7)
Keine Angabe	21 (12,2)	69 (12,5)	37 (13,2)

VISION Demographische Charakteristika zu Studienbeginn	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	<sup>177</sup> Lu)Lutetium- vipivotidtraxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280
<b>Gewicht (kg)</b>			
n	159	517	262
Mittelwert (SD)	89,2 (18,3)	88,2 (17,4)	88,3 (16,5)
Median	86,2	85,9	86,0
Min-Max	53,4-171,9	54,0-160,0	56,9-147,0
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
n	152	499	256
Mittelwert (SD)	28,7 (5,6)	28,4 (5,2)	28,1 (4,7)
Median	27,85	27,79	27,46
Min-Max	18,6-57,4	17,0-48,4	20,3-44,6
a: Andere umfasst Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner, Ureinwohner Amerikas oder Alaskas und mehr als eine angegebene Abstammung.			
<sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CRF: Case Report Form; kg: Kilogramm; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; Max: Maximum; Min: Minimum; n/N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung			

#### 4.3.1.2.1.2 Patienten, die die randomisierte Studienmedikation erhalten haben

Die demographischen Charakteristika zu Studienbeginn der Patienten, die ab dem 05. März 2019 randomisiert wurden (PFS-FAS) sind in Tabelle 4-20 dargestellt. Die demographischen Charakteristika waren zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen.

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Demographische Charakteristika zu Studienbeginn - PFS-FAS)

VISION Demographische Charakteristika zu Studienbeginn	<sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid- traxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid N=385	BSC/BSoC nach PSMA- PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid N=196
<b>Alter (Jahre)</b>		
n	385	196
Mittelwert (SD)	70,2 (7,38)	70,9 (7,19)
Median	71	72
Min-Max	52-94	51-89
<b>Altersklasse, n (%)</b>		
< 65 Jahre	96 (24,9)	39 (19,9)

<b>VISION</b> <b>Demographische</b> <b>Charakteristika zu</b> <b>Studienbeginn</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotid- tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=385</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA- PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=196</b>
≥ 65 Jahre	289 (75,1)	157 (80,1)
≥ 65-84 Jahre	282 (73,2)	152 (77,6)
≥ 85 Jahre	7 (1,8)	5 (2,6)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Weiß	336 (87,3)	166 (84,7)
Schwarz/Afroamerikanisch	29 (7,5)	14 (7,1)
Asiatisch	6 (1,6)	9 (4,6)
Andere <sup>a</sup>	2 (0,5)	0
Keine Angabe	12 (3,1)	7 (3,6)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
Hispanisch oder Latino	8 (2,1)	2 (1,0)
Weder Hispanisch noch Latino	316 (82,1)	161 (82,1)
Keine Angabe	61 (15,8)	33 (16,8)
<b>Gewicht (kg)</b>		
n	370	188
Mittelwert (SD)	87,02 (17,410)	86,97 (15,801)
Median	84,20	84,86
Min-Max	54,0-160,0	52,3-147,0
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
n	357	185
Mittelwert (SD)	28,15 (4,987)	27,98 (4,639)
Median	27,69	27,64
Min-Max	18,5-47,8	20,6-44,6
<b>ECOG Performance Status, n (%)<sup>b</sup></b>		
0-1	352 (91,4)	179 (91,3)
2	33 (8,6)	17 (8,7)
<p>a: Andere umfasst Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner, Ureinwohner Amerikas oder Alaskas und mehr als eine angegebene Abstammung.</p> <p>b: Der ECOG Performance Status wurde zum Zeitpunkt des Screenings nicht erhoben und wurde nur als die Kategorien 0-1 vs. 2 auf dem CRF bei Aufnahme in die Studie erfasst.</p> <p><sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full Analysis Set; kg: Kilogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; Max: Maximum; Min: Minimum; n/N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

#### 4.3.1.2.1.3 Krankheitsbezogene Charakteristika zu Studienbeginn

##### 4.3.1.2.1.3.1 Patienten, die eine Dosis Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid erhalten haben

Die krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn der Patienten, die eine Dosis Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid erhalten haben (PSMA-11 Safety Analysis Set), sind in Tabelle 4-21 dargestellt. Die krankheitsbezogenen Charakteristika waren zwischen den Studienarmen ausgeglichen.

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsbezogene Charakteristika - PSMA-11 Safety Analysis Set)

VISION Krankheitsbezogene Charakteristika	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetium- vivotidtraxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280
<b>Zeit seit der ersten Krebsdiagnose (Jahre)</b>			
n	172	551	280
Mittelwert (SD)	7,2 (5,0)	8,3 (5,5)	8,9 (5,8)
Median	6,2	7,4	7,4
Min-Max	0,3-26,1	0,9-28,9	0,7-26,2
<b>Ursprüngliche histopathologische Klassifizierung, n (%)</b>			
Adenokarzinom	153 (89,0)	497 (90,2)	258 (92,1)
Neuroendokrin	0	1 (0,2)	0
Unbekannt	18 (10,5)	47 (8,5)	20 (7,1)
Andere	1 (0,6)	6 (1,1)	2 (0,7)
<b>Ursprünglicher histopathologischer Grad, n (%)</b>			
Grad 1	2 (1,2)	11 (2,0)	2 (0,7)
Grad 2	3 (1,7)	7 (1,3)	5 (1,8)
Grad 3	2 (1,2)	38 (6,9)	11 (3,9)
Grad 3-4	3 (1,7)	15 (2,7)	10 (3,6)
Grad 4	18 (10,5)	53 (9,7)	33 (11,8)
Grad 5	25 (14,5)	63 (11,5)	38 (13,6)
Unbekannt	119 (69,2)	361 (65,9)	181 (64,6)
<b>Ursprünglicher Gleason- Score, kategorisiert, n (%)</b>			
2-3	1 (0,6)	4 (0,7)	0
4-7	43 (25,0)	181 (32,8)	86 (30,7)

VISION Krankheitsbezogene Charakteristika	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetium- vivotidtetraacetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280
8-10	99 (57,6)	324 (58,8)	170 (60,7)
Unbekannt	29 (16,9)	42 (7,6)	24 (8,6)
<b>Stadium bei Erstdiagnose, n (%)</b>			
I	3 (1,8)	9 (1,6)	3 (1,1)
IA	0	0	1 (0,4)
IB	1 (0,6)	3 (0,5)	4 (1,4)
II	7 (4,1)	26 (4,7)	10 (3,6)
IIA	0	19 (3,5)	8 (2,9)
IIB	7 (4,1)	22 (4,0)	11 (3,9)
III	9 (5,3)	25 (4,6)	11 (3,9)
IIIA	7 (4,1)	23 (4,2)	9 (3,2)
IIIB	13 (7,6)	38 (6,9)	14 (5,0)
IIIC	1 (0,6)	2 (0,4)	5 (1,8)
IV	25 (14,6)	73 (13,3)	44 (15,8)
IVA	4 (2,3)	10 (1,8)	6 (2,2)
IVB	12 (7,0)	21 (3,8)	13 (4,7)
Unbekannt	82 (48,0)	277 (50,5)	140 (50,2)
<b>PSA-Verdopplungszeit (Monate)<sup>a</sup></b>			
n	75	269	131
Mittelwert (SD)	3,5 (4,3)	3,2 (5,3)	4,3 (9,1)
Median	2,2	2,4	2,6
Min-Max	0,9-31,8	0,0-74,4	0,0-93,1
<b>PSA-Verdopplungszeit (kategorisiert), n (%)</b>			
Stabil, nicht ansteigend oder abnehmend	0	8 (3,0)	4 (3,1)
≤ 6 Monate	67 (89,3)	245 (91,1)	115 (87,8)
> 6 Monate	8 (10,7)	16 (5,9)	12 (9,2)
<b>PSA zu Studienbeginn (ng/ml)</b>			
n	172	549	280
Mittelwert (SD)	340,1 (714,2)	290,1 (686,2)	382,7 (935,6)
Median	65,7	76,0	74,4

VISION Krankheitsbezogene Charakteristika	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetium- vipivotidtraxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280
Min-Max	0-5.000	0-6.988	0-8.995
<b>ALP zu Studienbeginn (IU/L)</b>			
n	158	530	264
Mittelwert (SD)	214,9 (318,0)	154,1 (184,7)	151,8 (167,8)
Median	114,0	105,0	96,0
Min-Max	40-3.005	26-2.524	29-1.355
<b>LDH zu Studienbeginn (IU/L)</b>			
n	153	527	262
Mittlere	356,4 (270,9)	278,3 (189,2)	297,8 (266,6)
Median	263,0	221,0	224,5
Min-Max	93-1.869	88-1.643	105-2.693
<p>a: Der Ausgangswert der PSA Verdopplungszeit wurde für jeden Patienten berechnet aus dem natürlichen Logarithmus von 2 geteilt durch die Summe der festen und zufälligen Steigungen eines linearen Regressionsmodells mit zufälligen Effekten zwischen dem natürlichen Logarithmus des PSA-Werts und der Zeit (in Monaten) der PSA Messung. Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 3 PSA-Wert Bestimmungen erhalten hatten, wurden in das Modell eingeschlossen.</p> <p><sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; ALP: Alkalische Phosphatase; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; IU: International Units; L: Liter; LDH: Lactatdehydrogenase; Max: Maximum; Min: Minimum; ml: Milliliter; mm: Millimeter; n/N: Anzahl Patienten; ng: Nanogramm; PSA: Prostata-spezifisches Antigen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>			

#### 4.3.1.2.1.3.2 Patienten, die die randomisierte Studienmedikation erhalten haben

Die krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn der Patienten, die ab dem 05. März 2019 randomisiert wurden (PFS-FAS) sind in Tabelle 4-22 dargestellt. Die krankheitsbezogenen Charakteristika waren zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen.

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Krankheitsbezogene Charakteristika - PFS-FAS)

<b>VISION Krankheitsbezogene Charakteristika</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid- tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid N=385</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA- PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid N=196</b>
<b>Zeit seit der ersten Krebsdiagnose (Jahre)</b>		
n	385	196
Mittelwert (SD)	8,37 (5,683)	8,80 (5,871)
Median	7,26	7,01
Min-Max	0,9-28,9	0,7-26,2
<b>Ursprüngliche histopathologische Klassifizierung, n (%)</b>		
Adenokarzinom	343 (89,1)	178 (90,8)
Neuroendokrin	1 (0,3)	0
Unbekannt	37 (9,6)	17 (8,7)
Andere	4 (1,0)	1 (0,5)
<b>Ursprünglicher histopathologischer Grad, n (%)</b>		
Grad 1	8 (2,1)	1 (0,5)
Grad 2	5 (1,3)	4 (2,0)
Grad 3	25 (6,5)	8 (4,1)
Grad 3-4	12 (3,1)	7 (3,6)
Grad 4	38 (9,9)	21 (10,7)
Grad 5	48 (12,5)	27 (13,8)
Unbekannt	248 (64,6)	128 (65,3)
<b>Ursprünglicher Gleason-Score, kategorisiert, n (%)</b>		
2-3	1 (0,3)	0
4-7	130 (33,8)	59 (30,1)
8-10	226 (58,7)	118 (60,2)
Unbekannt	28 (7,3)	19 (9,7)
<b>Stadium bei Erstdiagnose, n (%)</b>		
I	5 (1,3)	3 (1,5)
IA	0	1 (0,5)
IB	3 (0,8)	2 (1,0)
II	20 (5,2)	6 (3,1)
IIA	14 (3,6)	5 (2,6)

<b>VISION Krankheitsbezogene Charakteristika</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid- tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid N=385</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA- PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid N=196</b>
IIB	15 (3,9)	5 (2,6)
III	20 (5,2)	7 (3,6)
IIIA	20 (5,2)	4 (2,1)
IIIB	24 (6,3)	11 (5,6)
IIIC	1 (0,3)	3 (1,5)
IV	57 (14,8)	32 (16,4)
IVA	7 (1,8)	4 (2,1)
IVB	16 (4,2)	11 (5,6)
Unbekannt	182 (47,4)	101 (51,8)
<b>Zielläsionen zu Studienbeginn, n (%)</b>		
Ja	203 (52,7)	100 (51,0)
Nein	182 (47,3)	96 (49,0)
<b>Nicht-Zielläsionen zu Studienbeginn, n (%)</b>		
Ja	303 (78,7)	144 (73,5)
Nein	82 (21,3)	52 (26,5)
<b>Summe Durchmesser der Zielläsionen (mm)</b>		
n	203	100
Mittelwert (SD)	58,9 (49,00)	56,3 (42,04)
Median	44,0	43,5
Min-Max	10-351	10-209
<b>Lokalisation der Erkrankung (Ziel- und Nicht-Zielläsionen), n (%)<sup>a</sup></b>		
Lunge		
Ja	35 (9,1)	20 (10,2)
Nein	350 (90,9)	176 (89,8)
Leber		
Ja	47 (12,2)	26 (13,3)
Nein	338 (87,8)	170 (86,7)
Lymphknoten		
Ja	193 (50,1)	99 (50,5)
Nein	192 (49,9)	97 (49,5)
Knochen		
Ja	351 (91,2)	179 (91,3)

<b>VISION Krankheitsbezogene Charakteristika</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotid- tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid N=385</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA- PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid N=196</b>
Nein	34 (8,8)	17 (8,7)
<b>PSA-Verdopplungszeit zu Studienbeginn (Monate)<sup>b</sup></b>		
n	182	82
Mittelwert (SD)	3,07 (3,474)	5,19 (11,288)
Median	2,40	2,82
Min-Max	0,0-37,3	0,0-93,1
<b>PSA-Verdopplungszeit zu Studienbeginn (kategorisiert), n (%)</b>		
Stabil, nicht ansteigend oder abnehmend	4 (2,2)	3 (3,7)
≤ 6 Monate	167 (91,8)	70 (85,4)
> 6 Monate	11 (6,0)	9 (11,0)
<b>PSA zu Studienbeginn (ng/ml)</b>		
n	385	196
Mittelwert (SD)	342,7 (780,30)	367,9 (810,04)
Median	93,2	90,7
Min-Max	0-6988	0-6600
<b>ALP zu Studienbeginn (IU/L)</b>		
n	383	195
Mittelwert (SD)	163,4 (205,21)	150,1 (162,50)
Median	108,0	96,0
Min-Max	26-2524	34-1355
<b>LDH zu Studienbeginn (IU/L)</b>		
n	384	195
Mittlere	303,5 (326,31)	303,1 (267,84)
Median	230,5	232,0
Min-Max	119-5387	105-2693
a: Die Lokalisation der Erkrankung in den Knochen basierte auf Daten, die anhand von Ziel- und/oder Nicht- Zielläsionen oder Knochenscan-Bewertungen erhoben wurden.		
b: Der Ausgangswert der PSA Verdopplungszeit wurde für jeden Patienten berechnet aus dem natürlichen Logarithmus von 2 geteilt durch die Summe der festen und zufälligen Steigungen eines linearen Regressionsmodells mit zufälligen Effekten zwischen dem natürlichen Logarithmus des PSA-Werts und der Zeit (in Monaten) der PSA Messung. Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 3 PSA-Wert Bestimmungen erhalten hatten, wurden in das Modell eingeschlossen.		
<sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; ALP: Alkalische Phosphatase; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; IU: International Units; L: Liter; LDH: Lactatdehydrogenase; Max: Maximum;		

<b>VISION</b> <b>Krankheitsbezogene</b> <b>Charakteristika</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotid- tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid</b>  N=385	<b>BSC/BSoC nach PSMA- PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b>  N=196
Min: Minimum; ml: Milliliter; mm: Millimeter; n/N: Anzahl Patienten; ng: Nanogramm; PSA: Prostata-spezifisches Antigen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

#### 4.3.1.2.1.4 Eignungskriterien für die Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid-basierten PET/CT-Scans und Stratifikationsfaktoren

##### 4.3.1.2.1.4.1 Eignungskriterien für die Diagnostik mit Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid

Die Eignungskriterien der Patienten für die Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid-basierten PET/CT-Scans sind in Tabelle 4-23 dargestellt.

Nur Patienten mit mindestens einer PSMA-positiven Läsion und keiner PSMA-negativen Läsion, die die Ausschlusskriterien erfüllte, wurden in die Studie aufgenommen, sofern alle anderen Einschlusskriterien erfüllt waren. Während der zentralen Beurteilung führte die visuelle Beurteilung des Bildes durch den Bewerter dazu, dass der Patient entweder für die Aufnahme in die Studie in Frage kam (Einschluss) oder nicht in Frage kam (Ausschluss). Die bildgebungsbezogenen Ein- und Ausschlusskriterien sind im Studienbericht aufgeführt [40].

Tabelle 4-23: Eignungskriterien der Patienten für die Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid-basierten PET/CT-Scans (PSMA-11 Safety Analysis Set)

<b>VISION</b> <b>Eignungskriterien der</b> <b>Patienten für die</b> <b>Gallium-(<sup>68</sup>Ga- )Gozetotid-basierten</b> <b>PET/CT-Scans</b>	<b>nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b>		
	<b>Nicht randomisiert</b> <b>N=172</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetium- vivotid-tetraxetan + BSC/BSoC</b> <b>N=551</b>	<b>BSC/BSoC</b> <b>N=280</b>
<b>Kriterien für Gallium- (<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid-basierten PET/CT-Scan erfüllt, n (%)</b>			
Ja	39 (22,7)	550 (99,8)	280 (100)
Nein <sup>a</sup>	125 (72,7)	1 (0,2)	0
Unbekannt <sup>b</sup>	8 (4,7)	0	0
<b>Mindestens 1 PSMA- positive Läsion, n (%)</b>	123 (71,5)	551 (100)	280 (100)
Mindestens 1 PSMA- negative Läsionen, die Ausschlusskriterium erfüllt <sup>a,c</sup>	84 (48,8)	1 (0,2)	2 (0,7)
Alle ≥2,5 cm große Lymphknoten PSMS- positiv			

VISION Eignungskriterien der Patienten für die Gallium-( <sup>68</sup> Ga- )Gozetotid-basierten PET/CT-Scans	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetium- vivotidtraxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280
Ja	7 (4,1)	0	1 (0,4)
Nein	28 (16,3)	1 (0,2)	0
Nicht anwendbar. Keine ausreichend große Läsion	49 (28,5)	0	1 (0,4)
Alle Knochenmetastasen mit Weichteilgewebe ≥1,0 cm PSMA-positiv			
Ja	3 (1,7)	0	0
Nein	15 (8,7)	0	2 (0,7)
Nicht anwendbar. Keine ausreichend große Läsion	66 (38,4)	1 (0,2)	0
Alle festen Organmetastasen ≥1,0 cm PSMA-positiv			
Ja	11 (6,4)	0	0
Nein	49 (28,5)	0	0
Nicht anwendbar. Keine ausreichend große Läsion	24 (14,0)	1 (0,2)	2 (0,7)
<p>a: Bei einem Patienten, der in den (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan + BSC/BSoC-Arm aufgenommen wurde, wurden zwei Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid-Scans durchgeführt. Die Ergebnisse des zweiten Scans wurden nach Randomisierung gewonnen und ergaben, dass der Patient die Einschlusskriterien nicht erfüllte.</p> <p>b: Bei 8 Patienten, die nicht eingeschlossen wurden und als "unbekannt" kategorisiert wurden, wurde der Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid-Scan nicht vom zentralen Beurteiler ausgewertet: 6 Patienten erfüllten mindestens eines der Einschluss- oder Ausschlusskriterien nicht, einer war verstorben und einer hatte einen Krankheitsprogress, alle bevor der Scan durch den zentralen Beurteiler ausgewertet wurde.</p> <p>c: 2 Patienten, die in den BSC/BSoC-Arm aufgenommen wurden, hatten die Eignungskriterien für eine Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid-PET/CT-Untersuchung erfüllt. Die Patienten wurden über das IRT-System in den BSC/BSoC-Arm randomisiert. Bei einer anschließenden Qualitätskontrolle wurde jedoch festgestellt, dass diese Patienten fälschlicherweise als Patienten identifiziert wurden, die diese Voraussetzungen erfüllen.</p>			

#### 4.3.1.2.1.4.2 Stratifikationsfaktoren

Die Stratifikationsfaktoren gemäß Interactive Response Technology (IRT) im Vergleich zu denjenigen auf Grundlage der im CRF erfassten Werte für Patienten, die ab dem 05. März 2019 randomisiert wurden (PFS-FAS), sind in Tabelle 4-24 dargestellt. Die Verteilung aller Stratifikationsfaktoren war zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar.

Hinsichtlich des Merkmals „ARPI als Teil von BSC/BSoC zum Zeitpunkt der Randomisierung“ war vorgesehen, eine tatsächliche vorhandene ARPI-Therapie als Teil von BSC/BSoC zum Zeitpunkt der Randomisierung zu dokumentieren. Es war erwartet, dass diese ARPI-Therapien bereits vor der Randomisierung beginnen würden. Zu Beginn der Studie führten jedoch zwei Punkte zu einer Diskrepanz zwischen der diesbezüglichen Dokumentation gemäß IRT im Vergleich zur Dokumentation gemäß CRF:

- Einige Prüfarzte hatten geplant, ARPI als Teil von BSC/BSoC zum Zeitpunkt der Randomisierung einzusetzen. Die diesbezügliche Frage für das IRT wurde mit „ja“ beantwortet. In einigen Fällen wurden ARPI, aufgrund Verzögerungen bei der Erstattung oder anderer administrativer Aspekte, nicht zum Zeitpunkt der Randomisierung gestartet und die diesbezügliche Frage für das CRF mit „nein“ beantwortet. Damit wurde der tatsächliche Zustand zum Zeitpunkt der Randomisierung abgebildet.
- Einige Prüfarzte haben die Frage dahingehend interpretiert, ob der Einsatz von ARPI als Teil von BSC/BSoC zu jedwedem Zeitpunkt im Laufe der Studie geplant war. Für das IRT wurde die diesbezügliche Frage daher mit „ja“ beantwortet, für das CRF aber mit „nein“, um den tatsächlichen Zustand zum Zeitpunkt der Randomisierung abzubilden.

Zur Abhilfe wurden die Prüfarzte und das lokale Studienpersonal zusätzlich dahingehend aufgeklärt, als dass die Frage für das IRT nur mit „ja“ beantwortet werden müssen, wenn der Patient tatsächlich ARPI zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielt. Diese zusätzliche Klarstellung führte schließlich zu weniger diesbezüglichen Diskrepanzen zwischen IRT und CRF.

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Stratifikationsfaktoren - PFS-FAS)

<b>VISION Stratifikationsfaktoren gemäß IRT Stratifikationsfaktoren gemäß CRF</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid- tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid N=385 n (%)</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA- PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid N=196 n (%)</b>
<b>LDH-Wert</b>		
≤ 260 IU/L	244 (63,4)	123 (62,8)
≤ 260 IU/L	241 (62,6)	119 (60,7)
> 260 IU/L	2 (0,5)	3 (1,5)
Unbekannt	1 (0,3)	1 (0,5)
> 260 IU/L	141 (36,6)	73 (37,2)
≤ 260 IU/L	3 (0,8)	1 (0,5)
> 260 IU/L	138 (35,8)	72 (36,7)

<b>VISION</b> Stratifikationsfaktoren gemäß IRT Stratifikationsfaktoren gemäß CRF	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotid- tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid</b> N=385 n (%)	<b>BSC/BSoC nach PSMA- PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> N=196 n (%)
<b>Vorhandensein von Lebermetastasen</b>		
Ja	46 (11,9)	25 (12,8)
Ja	32 (8,3)	17 (8,7)
Nein	14 (3,6)	8 (4,1)
Nein	339 (88,1)	171 (87,2)
Ja	5 (1,3)	5 (2,6)
Nein	334 (86,8)	166 (84,7)
<b>ECOG-Score</b>		
0 oder 1	352 (91,4)	179 (91,3)
0 oder 1	352 (91,4)	179 (91,3)
2	0	0
2	33 (8,6)	17 (8,7)
0 oder 1	0	0
2	33 (8,6)	17 (8,7)
<b>ARPI als Teil von BSC/BSoC zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>		
Ja	220 (57,1)	111 (56,6)
Ja	149 (38,7)	86 (43,9)
Nein	71 (18,4)	25 (12,8)
Nein	165 (42,9)	85 (43,4)
Ja	21 (5,5)	21 (10,7)
Nein	144 (37,4)	64 (32,7)
<small><sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full Analysis Set; IU: International Units; L: Liter; LDH: Lactatdehydrogenase; n/N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</small>		

#### 4.3.1.2.1.5 Vorangegangene Krebstherapien

##### 4.3.1.2.1.5.1 Krebsbedingte Operationen

###### 4.3.1.2.1.5.1.1 Patienten, die eine Dosis Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid erhalten haben

Die vorangegangenen krebsbedingten Operationen der Patienten, die eine Dosis Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid erhalten haben (PSMA-11 Safety Analysis Set), sind in Tabelle 4-34 dargestellt. Die vorangegangenen krebsbedingten Operationen waren zwischen den Studienarmen ausgeglichen.

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorangegangene krebsbedingte Operationen - PSMA-11 Safety Analysis Set)

VISION Vorangegangene krebsbedingte Operationen	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium- vipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280
Patienten mit mindestens einer Prostatakrebs-bezogenen Operation (einschließlich Biopsien), n (%) <sup>a</sup>	96 (55,8)	529 (96,0)	271 (96,8)
Anzahl vorangegangener Prostatakrebs-bezogener Operationen/Biopsien			
n	96	529	271
Mittelwert (SD)	1,6 (1,03)	1,4 (0,83)	1,4 (0,85)
Median	1,0	1,0	1,0
Min-Max	1-7	1-6	1-8
Grund für die Operation, n (%) <sup>b</sup>			
Diagnostik/Biopsie	57 (33,1)	355 (64,4)	181 (64,6)
Therapeutische	49 (28,5)	236 (42,8)	123 (43,9)
Palliativmedizin	11 (6,4)	23 (4,2)	13 (4,6)
Andere	0	3 (0,5)	0
a: Bei allen Patienten war die Diagnose des Prostatakrebs histologisch, pathologisch und/oder zytologisch bestätigt. Es lagen nicht für alle Patienten Details zur Biopsie für die Auflistung bei den vorangegangenen Operationen vor.			
b: Ein Patient kann in mehreren Zeilen für den Grund der Operation gezählt werden.			
<sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; Max: Maximum; Min: Minimum; n/N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung			

#### 4.3.1.2.1.5.1.2 Patienten, die die randomisierte Studienmedikation erhalten haben

Die vorangegangenen krebsbedingten Operationen der Patienten, die ab dem 05. März 2019 randomisiert wurden (PFS-FAS) sind in Tabelle 4-26 dargestellt. Die vorangegangenen krebsbedingten Operationen waren zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen. Insgesamt hatten fast alle Patienten mindestens eine Prostatakrebs-bezogene Operation (<sup>(177Lu)</sup>Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BsoC: 96,4 %; BSC/BsoC: 95,9%). Einen therapeutischen Eingriff hatten 40,3% der Patienten im (<sup>(177Lu)</sup>Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BsoC-Arm und 39,3% der Patienten im BSC/BsoC-Arm.

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Vorangegangene krebsbedingte Operationen - PFS-FAS)

<b>VISION</b> Vorangegangene krebsbedingte Operationen	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> N=385	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> N=196
Patienten mit mindestens einer Prostatakrebs-bezogenen Operation (einschließlich Biopsien), n (%) <sup>a</sup>	371 (96,4)	188 (95,9)
Anzahl vorangegangener Prostatakrebs-bezogener Operationen/Biopsien		
n	371	188
Mittelwert (SD)	1,4 (0,80)	1,3 (0,76)
Median	1,0	1,0
Min-Max	1-6	1-8
Grund für die Operation, n (%) <sup>b</sup>		
Diagnostik/Biopsie	254 (66,0)	128 (65,3)
Therapeutische	155 (40,3)	77 (39,3)
Palliativmedizin	18 (4,7)	9 (4,6)
Andere	2 (0,5)	0
a: Bei allen Patienten war die Diagnose des Prostatakrebs histologisch, pathologisch und/oder zytologisch bestätigt. Es lagen nicht für alle Patienten Details zur Biopsie für die Auflistung bei den vorangegangenen Operationen vor.		
b: Ein Patient kann in mehreren Zeilen für den Grund der Operation gezählt werden.		
<sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; n/N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

#### 4.3.1.2.1.5.2 Krebsbedingte Strahlentherapien

##### 4.3.1.2.1.5.2.1 Patienten, die eine Dosis Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid erhalten haben

Die vorangegangenen krebsbedingten Strahlentherapien der Patienten, die eine Dosis Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid erhalten haben (PSMA-11 Safety Analysis Set), sind in Tabelle 4-27 dargestellt. Die vorangegangenen krebsbedingten Strahlentherapien waren zwischen den Studienarmen ausgeglichen.

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorangegangene krebsbedingte Strahlentherapie - PSMA-11 Safety Analysis Set)

VISION Vorangegangene krebsbedingte Strahlentherapie	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetium- vipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280
Patienten mit mindestens einer Prostatakrebs-bezogenen Strahlentherapie, n (%)	140 (81,4)	415 (75,3)	217 (77,5)
Anzahl vorangegangener Prostatakrebs-bezogener Strahlentherapien			
n	140	415	217
Mittelwert (SD)	1,8 (1,2)	2,1 (1,4)	2,1 (1,4)
Median	1,0	2,0	2,0
Min-Max	1-7	1-11	1-9
<sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; Max: Maximum; Min: Minimum; n/N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung			

#### 4.3.1.2.1.5.2.2 Patienten, die die randomisierte Studienmedikation erhalten haben

Die vorangegangenen krebsbedingten Strahlentherapien der Patienten, die ab dem 05. März 2019 randomisiert wurden (PFS-FAS), sind in Tabelle 4-28 dargestellt. Die vorangegangenen krebsbedingten Strahlentherapien waren zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen. Die Mehrheit der Patienten hatte mindestens eine Prostatakrebs-bezogene Strahlentherapie (<sup>177</sup>Lu)-Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BsoC: 74,3%; BSC/BsoC: 77,6%).

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Vorangegangene krebsbedingte Strahlentherapie - PFS-FAS)

VISION Vorangegangene krebsbedingte Strahlentherapie	( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid- tetraaxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid N=385	BSC/BSoC nach PSMA- PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid N=196
Patienten mit mindestens einer Prostatakrebs-bezogenen Strahlentherapie, n (%)	286 (74,3)	152 (77,6)
Anzahl vorangegangener Prostatakrebs-bezogener Strahlentherapien		
n	286	152
Mittelwert (SD)	2,0 (1,30)	2,1 (1,44)

<b>VISION</b> Vorangegangene krebsbedingte Strahlentherapie	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> N=385	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> N=196
Median	2,0	2,0
Min-Max	1-9	1-9
<sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; n/N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

#### 4.3.1.2.1.5.3 Krebsbedingte systemische Therapien

##### 4.3.1.2.1.5.3.1 Patienten, die eine Dosis Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid erhalten haben

Die vorangegangenen krebsbedingten systemischen Therapien der Patienten, die eine Dosis Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid erhalten haben (PSMA-11 Safety Analysis Set), sind in Tabelle 4-29 dargestellt. Die vorangegangenen krebsbedingten systemischen Therapien waren zwischen den Studienarmen ausgeglichen.

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorangegangene krebsbedingte systemische Therapie – PSMA-11 Safety Analysis Set)

<b>VISION</b> Vorangegangene krebsbedingte systemische Therapie – alle Therapien	<b>nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b>		
	<b>Nicht randomisiert</b> N=172	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetium-vipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC</b> N=551	<b>BSC/BSoC</b> N=280
Anzahl vorangegangener Regime			
n	172	551	280
Mittelwert (SD)	5,1 (1,95)	5,2 (2,00)	5,4 (2,24)
Median	5,0	5,0	5,0
Min-Max	1-10	1-10	2-10
Anzahl vorangegangener Regimekategorien, n (%)			
n	172	551	280
1	1 (0,6)	1 (0,2)	0
2	12 (7,0)	22 (4,0)	15 (5,4)
3	25 (14,5)	95 (17,2)	41 (14,6)
> 3	134 (77,9)	433 (78,6)	224 (80,0)
Anzahl vorangegangener Taxan-haltiger Regime			

VISION Vorangegangene krebsbedingte systemische Therapie – alle Therapien	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetium- vipivotidtraxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280
n	170	551	280
Mittelwert (SD)	1,5 (0,59)	1,4 (0,52)	1,5 (0,51)
Median	1,0	1,0	1,0
Min-Max	1-4	1-3	1-3
Anzahl vorangegangener Taxan-haltiger Regimekategorien, n (%)			
n	170	551	280
1	86 (50,0)	325 (59,0)	156 (55,7)
2	78 (45,3)	220 (39,9)	122 (43,6)
> 2	6 (3,5)	6 (1,1)	2 (0,7)
Anzahl vorangegangener ARPI-haltiger Regime			
n	171	551	280
Mittelwert (SD)	1,5 (0,60)	1,5 (0,69)	1,6 (0,67)
Median	1,0	1,0	2,0
Min-Max	1-3	1-5	1-4
Anzahl vorangegangener ARPI-haltiger Regimekategorien, n (%)			
N	171	551	280
1	92 (53,5)	298 (54,1)	128 (45,7)
2	70 (40,7)	213 (38,7)	128 (45,7)
> 2	9 (5,2)	40 (7,3)	24 (8,6)
Grund für die systemische Therapie, n (%)			
Spezifisch	124 (72,1)	424 (77,0)	215 (76,8)
Adjuvant	51 (29,7)	173 (31,4)	87 (31,1)
Unbekannt	43 (25,0)	109 (19,8)	49 (17,5)
Neoadjuvant	25 (14,5)	77 (14,0)	47 (16,8)
Erhaltung	17 (9,9)	48 (8,7)	27 (9,6)
Prophylaxe	5 (2,9)	15 (2,7)	9 (3,2)
Andere	4 (2,3)	11 (2,0)	4 (1,4)
Anzahl einzelner Wirkstoffe			
n	172	551	280

VISION Vorangegangene krebsbedingte systemische Therapie – alle Therapien	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetium- vipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280
Mittelwert (SD)	5,7 (2,16)	6,0 (2,13)	6,3 (2,33)
Median	6,0	6,0	6,0
Min-Max	2-16	2-13	2-13
<sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; Max: Maximum; Min: Minimum; n/N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung			

Die vorangegangene letzte Taxan-Therapie der Patienten, die eine Dosis Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid erhalten haben (PSMA-11 Safety Analysis Set), ist in Tabelle 4-30 dargestellt. Die vorangegangene letzte Taxan-Therapie war zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen. Die vorherige letzte Taxan-Therapie war definiert als das letzte Taxan als Teil einer Taxan-haltigen Therapie vor Studienbeginn.

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorangegangene letzte Taxan-Therapie - PSMA-11 Safety Analysis Set)

VISION Vorangegangene letzte Taxan-Therapie	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetium- vipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280
<b>Vorangegangene letzte Behandlung mit Taxanen</b>			
Grund für die Taxan- Therapie, n (%)			
Spezifisch	109 (63,4)	368 (66,8)	191 (68,2)
Adjuvant	22 (12,8)	75 (13,6)	34 (12,1)
Unbekannt	27 (15,7)	71 (12,9)	35 (12,5)
Neoadjuvant	7 (4,1)	24 (4,4)	9 (3,2)
Erhaltung	3 (1,7)	9 (1,6)	8 (2,9)
Andere	2 (1,2)	3 (0,5)	2 (0,7)
Prophylaxe	0	1 (0,2)	1 (0,4)
Anzahl an Zyklen			
n	148	496	252
Mittelwert (SD)	6,1 (4,1)	6,4 (3,4)	6,5 (3,7)
Median	6,0	6,0	6,0
Min-Max	1-33	1-36	1-32

VISION Vorangegangene letzte Taxan-Therapie	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetium- vipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280
Anzahl an Zyklen (Kategorien), n (%)			
1	1 (0,6)	10 (1,8)	1 (0,4)
2	11 (6,4)	29 (5,3)	11 (3,9)
> 2	136 (79,1)	457 (82,9)	240 (85,7)
Dauer der Therapie (Monate)			
n	116	400	204
Mittelwert (SD)	3,9 (2,6)	4,9 (6,1)	4,5 (4,7)
Median	3,5	3,7	3,7
Min-Max	0,0-17,8	0,0-87,7	0,0-42,1
PSA-Progress			
Ja	93 (54,1)	325 (59,0)	178 (63,6)
Nein	31 (18,0)	111 (20,1)	51 (18,2)
Nicht anwendbar	3 (1,7)	10 (1,8)	3 (1,1)
Unbekannt	43 (25,0)	105 (19,1)	48 (17,1)
Knochenprogression			
Ja	49 (28,5)	180 (32,7)	83 (29,6)
Nein	56 (32,6)	179 (32,5)	97 (34,6)
Nicht anwendbar	5 (2,9)	33 (6,0)	18 (6,4)
Unbekannt	60 (34,9)	159 (28,9)	82 (29,3)
Weichteilprogression			
Ja	50 (29,1)	117 (21,2)	61 (21,8)
Nein	48 (27,9)	226 (41,0)	111 (39,6)
Nicht anwendbar	5 (2,9)	34 (6,2)	17 (6,1)
Unbekannt	67 (39,0)	174 (31,6)	91 (32,5)
Art des Progresses			
Neue Läsion	18 (10,5)	49 (8,9)	26 (9,3)
Bestehende Läsion	28 (16,3)	79 (14,3)	55 (19,6)
Neue und bestehende Läsion	22 (12,8)	80 (14,5)	26 (9,3)
Nicht anwendbar	37 (21,5)	165 (29,9)	84 (30,0)
Unbekannt	65 (37,8)	178 (32,3)	89 (31,8)

VISION Vorangegangene letzte Taxan-Therapie	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetium- vipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280
Bestes Gesamtansprechen (BOR), n (%)			
Vollständiges Ansprechen (CR)	1 (0,6)	8 (1,5)	1 (0,4)
Partielles Ansprechen (PR)	15 (8,7)	99 (18,0)	38 (13,6)
Stabile Erkrankung	25 (14,5)	94 (17,1)	56 (20,0)
Progressive Erkrankung	63 (36,6)	147 (26,7)	81 (28,9)
Nicht anwendbar	3 (1,7)	16 (2,9)	7 (2,5)
Unbekannt	63 (36,6)	187 (33,9)	97 (34,6)
Dauer des vorangegangenen BOR (CR oder PR) (Monate)			
n	6	59	27
Mittelwert (SD)	9,8 (12,7)	6,0 (8,3)	4,2 (4,5)
Median	4,55	3,15	3,25
Min-Max	1,3-34,3	0,0-46,0	0,0-20,4
Grund für das Ende der Therapie, n (%)			
Regime abgeschlossen	50 (29,1)	183 (33,2)	92 (32,9)
Krankheitsprogress	74 (43,0)	171 (31,0)	88 (31,4)
Toxizität der Behandlung	15 (8,7)	83 (15,1)	42 (15,0)
Unbekannt	19 (11,0)	75 (13,6)	38 (13,6)
Entscheidung des Prüfarztes	2 (1,2)	12 (2,2)	7 (2,5)
Andere	3 (1,7)	10 (1,8)	2 (0,7)
Fehlender klinischer Nutzen	3 (1,7)	8 (1,5)	4 (1,4)
Entscheidung des Patienten	2 (1,2)	5 (0,9)	4 (1,4)
Behandlungsunterbrechung	2 (1,2)	2 (0,4)	0
Optimales Ansprechen erreicht	0	1 (0,2)	3 (1,1)
<sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; BOR: Bestes Gesamtansprechen; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CR: Vollständiges Ansprechen; Max: Maximum; Min: Minimum; n/N: Anzahl Patienten; PR: Partielles Ansprechen; PSA: Prostata-spezifisches Antigen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung			

Die vorangegangenen Krebstherapien zu Studienbeginn der Patienten, die eine Dosis Gallium-<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid erhalten haben (PSMA-11 Safety Analysis Set), sind in Tabelle 4-31 (Substanzklassen) bzw. Anhang 4-G.10.1 (vollständige Auflistung aller Wirkstoffe) dargestellt. Die Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien waren zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen.

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien – PSMA-11 Safety Analysis Set)

VISION Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetium- vipvotidtraxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280
<b>Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien</b>			
3-Oxoandrogen (4) Derivate	3 (1,7)	4 (0,7)	5 (1,8)
Alpha-Adrenorezeptor Antagonisten	0	1 (0,2)	0
Anthrazykline und verwandte Stoffe	4 (2,3)	4 (0,7)	2 (0,7)
Antiandrogene	157 (91,3)	476 (86,4)	252 (90,0)
Antiandrogene, einfache	0	8 (1,5)	0
Antikortikosteroide	2 (1,2)	16 (2,9)	8 (2,9)
Ascorbinsäure (Vitamin C), einfache	1 (0,6)	1 (0,2)	1 (0,4)
Biguanide	1 (0,6)	2 (0,4)	2 (0,7)
Bisphosphonate	9 (5,2)	32 (5,8)	17 (6,1)
Koloniestimulierende Faktoren	0	5 (0,9)	3 (1,1)
Östrogene	3 (1,7)	13 (2,4)	6 (2,1)
Folsäure-Analoga	0	0	1 (0,4)
Glukokortikoide	56 (32,6)	202 (36,7)	115 (41,1)
Gonadotropin-Releasing- Hormon-Analoga	115 (66,9)	417 (75,7)	217 (77,5)
Gonadotropin-Releasing- Hormone	0	2 (0,4)	1 (0,4)
Interleukine	1 (0,6)	1 (0,2)	0
Mineralokortikoide	0	0	1 (0,4)
Monoklonale Antikörper	8 (4,7)	52 (9,4)	27 (9,6)

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

VISION Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetium- vipivotidtraxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280
Stickstoff-Senf-Analoga	3 (1,7)	5 (0,9)	5 (1,8)
Nicht kodiert	13 (7,6)	28 (5,1)	11 (3,9)
Andere antineoplastische Mittel	20 (11,6)	52 (9,4)	23 (8,2)
Andere Medikamente, die die Knochenstruktur und Mineralisierung beeinflussen	16 (9,3)	74 (13,4)	44 (15,7)
Andere Hormonantagonisten und verwandte Agentien	122 (70,9)	420 (76,2)	232 (82,9)
Andere Immunstimulanzien	22 (12,8)	99 (18,0)	64 (22,9)
Andere mineralische Produkte	0	1 (0,2)	0
Andere Virusimpfstoffe	0	3 (0,5)	2 (0,7)
Platinhaltige Verbindungen	27 (15,7)	54 (9,8)	19 (6,8)
Podophyllotoxin Derivate	3 (1,7)	7 (1,3)	2 (0,7)
Progesteron-Rezeptor- Modulatoren	0	1 (0,2)	0
Proteinkinase-Hemmer	2 (1,2)	8 (1,5)	11 (3,9)
Pyrimidin-Analoga	1 (0,6)	3 (0,5)	3 (1,1)
Schwefelhaltige Produkte	0	1 (0,2)	0
Taxane	170 (98,8)	551 (100)	280 (100)
Testosteron-5-alpha- Reduktase-Hemmer	3 (1,7)	4 (0,7)	7 (2,5)
Verschiedene Radiopharmaka zur Schmerzlinderung	0	1 (0,2)	1 (0,4)
Verschiedene therapeutische Radiopharmaka	26 (15,1)	99 (18,0)	48 (17,1)
Vitamin-K-Antagonisten	1 (0,6)	1 (0,2)	0
Ein Medikament/eine Therapie kann in mehr als einer ATC-Stufe erscheinen. Zu den Taxanen gehören Cabazitaxel, Docetaxel oder Paclitaxel. Zu den ARPI gehören Enzalutamid, Abirateron oder Apalutamid. Kodiert mit WHO Drug Global Version März 2020 B3.			

VISION Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetium- vipivotidtraxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280
<sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; n/N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: World Health Organization			

#### 4.3.1.2.1.5.3.2 Patienten, die die randomisierte Studienmedikation erhalten haben

Die vorangegangenen krebsbedingten systemischen Therapien der Patienten, die ab dem 05. März 2019 randomisiert wurden (PFS-FAS), sind in Tabelle 4-32 dargestellt. Die vorangegangenen krebsbedingten systemischen Therapien waren zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen.

Die durchschnittliche Anzahl einer vorangegangenen krebsbedingten systemischen Therapie lag im (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC-Arm bei 5,1 (Median: 5,0) und im BSC/BSoC-Arm bei 5,2 (Median: 5,0). Die Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien sind in Tabelle 4-32 dargestellt. Die Mehrheit der Patienten hatte 4 oder mehr verschiedene Regimekategorien erhalten ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC: 76,4 %; BSC/BSoC: 76,5 %). Die häufigsten Gründe für eine systemische Therapie waren eine spezifische Therapie ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC: 76,1%; BSC/BSoC: 78,1%) gefolgt von einer adjuvanten Therapie ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC: 30,1%; BSC/BSoC: 27,6%). Alle Patienten hatten zuvor mindestens ein Taxan-haltiges Regime erhalten ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC: 53,8%; BSC/BSoC: 52,0%). Zwei Taxan-haltige Regime haben 44,9 % der Patienten im (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC-Arm und 46,9 % der Patienten im BSC/BSoC-Arm erhalten. Alle Patienten hatten zuvor mindestens ein ARPI-haltiges Regime erhalten: Diesbezüglich erhielten die meisten Patienten genau 1 ARPI-haltiges Regime ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC: 55,3%; BSC/BSoC: 50,0%). Zwei ARPI-haltige Regime haben 39,0 % der Patienten im (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC-Arm und 43,9 % der Patienten im BSC/BSoC-Arm erhalten. Mehr als zwei ARPI-haltige Regime haben 5,7 % der Patienten im (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC-Arm und 6,1 % der Patienten im BSC/BSoC-Arm erhalten.

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Vorangegangene krebsbedingte systemische Therapie – PFS-FAS)

<b>VISION</b> Vorangegangene krebsbedingte systemische Therapie – alle Therapien	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> N=385	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> N=196
Anzahl vorangegangener Regime		
n	385	196
Mittelwert (SD)	5,1 (1,99)	5,2 (2,13)
Median	5,0	5,0
Min-Max	1-10	2-10
Anzahl vorangegangener Regimekategorien, n (%)		
n	385	196
1	1 (0,3)	0
2	16 (4,2)	13 (6,6)
3	74 (19,2)	33 (16,8)
> 3	294 (76,4)	150 (76,5)
Anzahl vorangegangener Taxanhaltiger Regime		
n	385	196
Mittelwert (SD)	1,5 (0,53)	1,5 (0,52)
Median	1,0	1,0
Min-Max	1-3	1-3
Anzahl vorangegangener Taxanhaltiger Regimekategorien, n (%)		
n	385	196
1	207 (53,8)	102 (52,0)
2	173 (44,9)	92 (46,9)
> 2	5 (1,3)	2 (1,0)
Anzahl vorangegangener ARPIhaltiger Regime		
n	385	196
Mittelwert (SD)	1,5 (0,67)	1,6 (0,64)
Median	1,0	1,5
Min-Max	1-5	1-4
Anzahl vorangegangener ARPIhaltiger Regimekategorien, n (%)		
N	385	196
1	213 (55,3)	98 (50,0)

<b>VISION</b> Vorangegangene krebsbedingte systemische Therapie – alle Therapien	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> N=385	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> N=196
2	150 (39,0)	86 (43,9)
> 2	22 (5,7)	12 (6,1)
Grund für die systemische Therapie, n (%)		
Spezifisch	293 (76,1)	153 (78,1)
Adjuvant	116 (30,1)	54 (27,6)
Unbekannt	75 (19,5)	29 (14,8)
Neoadjuvant	50 (13,0)	29 (14,8)
Erhaltung	31 (8,1)	17 (8,7)
Andere	9 (2,3)	2 (1,0)
Prophylaxe	7 (1,8)	2 (1,0)
Anzahl einzelner Wirkstoffe		
n	385	196
Mittelwert (SD)	5,8 (2,12)	6,1 (2,39)
Median	6,0	6,0
Min-Max	2-13	2-13
<sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; n/N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die vorangegangene letzte Taxan-Therapie aller randomisierten Patienten (PFS-FAS) ist in Tabelle 4-33 dargestellt. Die vorangegangene letzte Taxan-Therapie war zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen. Die vorherige letzte Taxan-Therapie war definiert als das letzte Taxan als Teil einer Taxan-haltigen Therapie vor Studienbeginn. Die häufigsten Gründe für den Therapieabbruch der Taxan-Therapie waren Krankheitsprogress ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC: 35,1 %; BSC/BSoC: 35,2 %) gefolgt vom Abschluss des Regimes ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC: 29,1 %; BSC/BSoC: 28,6 %).

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Vorangegangene letzte Taxan-Therapie - PFS- FAS)

<b>VISION</b> Vorangegangene letzte Taxan-Therapie	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> N=385	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> N=196
<b>Vorangegangene letzte Behandlung mit Taxanen</b>		

<b>VISION</b> <b>Vorangegangene letzte Taxan-Therapie</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=385</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=196</b>
<b>Grund für die Taxan-Therapie, n (%)</b>		
Spezifisch	263 (68,3)	140 (71,4)
Adjuvant	54 (14,0)	20 (10,2)
Unbekannt	50 (13,0)	22 (11,2)
Neoadjuvant	9 (2,3)	4 (2,0)
Erhaltung	6 (1,6)	8 (4,1)
Andere	3 (0,8)	1 (0,5)
Prophylaxe	0	1 (0,5)
<b>Anzahl an Zyklen</b>		
n	346	181
Mittelwert (SD)	6,4 (3,56)	6,3 (3,53)
Median	6,0	6,0
Min-Max	1-36	1-32
<b>Anzahl an Zyklen (Kategorien), n (%)</b>		
1	9 (2,3)	1 (0,5)
2	22 (5,7)	10 (5,1)
> 2	315 (81,8)	170 (86,7)
<b>Dauer der Therapie (Monate)</b>		
n	289	141
Mittelwert (SD)	5,03 (6,890)	4,33 (4,447)
Median	3,61	3,55
Min-Max	0,0-87,7	0,0-42,1
<b>PSA-Progress</b>		
Ja	230 (59,7)	127 (64,8)
Nein	75 (19,5)	37 (18,9)
Nicht anwendbar	7 (1,8)	0
Unbekannt	73 (19,0)	32 (16,3)
<b>Knochenprogression</b>		
Ja	129 (33,5)	62 (31,6)
Nein	119 (30,9)	74 (37,8)
Nicht anwendbar	21 (5,5)	6 (3,1)
Unbekannt	116 (30,1)	54 (27,6)
<b>Weichteilprogression</b>		
Ja	81 (21,0)	49 (25,0)

<b>VISION</b> <b>Vorangegangene letzte Taxan- Therapie</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid- tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=385</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA- PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=196</b>
Nein	155 (40,3)	81 (41,3)
Nicht anwendbar	21 (5,5)	6 (3,1)
Unbekannt	128 (33,2)	60 (30,6)
<b>Art des Progresses</b>		
Neue Läsion	40 (10,4)	20 (10,2)
Bestehende Läsion	60 (15,6)	46 (23,5)
Neue und bestehende Läsion	56 (14,5)	20 (10,2)
Nicht anwendbar	108 (28,1)	54 (27,6)
Unbekannt	121 (31,4)	56 (28,6)
<b>Behandlungsfreies Intervall (Monate)</b>		
n	309	156
Mittelwert (SD)	11,93 (17,489)	9,20 (12,224)
Median	5,06	3,89
Min-Max	0,1-143,8	0,8-60,2
<b>Bestes Gesamtansprechen (BOR), n (%)</b>		
Vollständiges Ansprechen (CR)	3 (0,8)	1 (0,5)
Partielles Ansprechen (PR)	47 (12,2)	19 (9,7)
Stabile Erkrankung	70 (18,2)	43 (21,9)
Progressive Erkrankung	109 (28,3)	61 (31,1)
Nicht anwendbar	11 (2,9)	5 (2,6)
Unbekannt	145 (37,7)	67 (34,2)
<b>Dauer des vorangegangenen BOR (CR oder PR) (Monate)</b>		
n	24	14
Mittelwert (SD)	7,45 (8,777)	4,26 (3,839)
Median	3,83	3,52
Min-Max	0,4-33,7	0,2-14,7
<b>Grund für das Ende der Therapie, n (%)</b>		
Regime abgeschlossen	112 (29,1)	56 (28,6)
Krankheitsprogress	135 (35,1)	69 (35,2)
Toxizität der Behandlung	62 (16,1)	33 (16,8)
Unbekannt	44 (11,4)	24 (12,2)
Entscheidung des Prüfarztes	8 (2,1)	4 (2,0)

<b>VISION</b> <b>Vorangegangene letzte Taxan-Therapie</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=385</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=196</b>
Andere	8 (2,1)	1 (0,5)
Fehlender klinischer Nutzen	8 (2,1)	2 (1,0)
Entscheidung des Patienten	4 (1,0)	4 (2,0)
Behandlungsunterbrechung	2 (0,5)	0
Optimales Ansprechen erreicht	1 (0,3)	3 (1,5)

<sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; BOR: Bestes Gesamtansprechen; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CR: Vollständiges Ansprechen; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; n/N: Anzahl Patienten; PR: Partielles Ansprechen; PSA: Prostata-spezifisches Antigen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Die vorangegangenen Krebstherapien zu Studienbeginn aller randomisierten Patienten (PFS-FAS) sind in Tabelle 4-34 (Substanzklassen) bzw. Anhang 4-G.10.2 (vollständige Auflistung aller Wirkstoffe) dargestellt. Die Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien waren zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen.

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien – PFS-FAS)

<b>VISION</b> <b>Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=385</b> <b>n (%)</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=196</b> <b>n (%)</b>
<b>Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien</b>		
3-Oxoandrostene (4) Derivate	2 (0,5)	2 (1,0)
Alpha-Adrenorezeptor Antagonisten	1 (0,3)	0
Anthrazykline und verwandte Stoffe	2 (0,5)	1 (0,5)
Antiandrogene	335 (87,0)	175 (89,3)
Antiandrogene, einfache	8 (2,1)	0
Antikortikosteroide	13 (3,4)	5 (2,6)
Ascorbinsäure (Vitamin C), einfache	0	1 (0,5)
Biguanide	0	1 (0,5)
Bisphosphonate	22 (5,7)	9 (4,6)
Koloniestimulierende Faktoren	2 (0,5)	1 (0,5)
Östrogene	6 (1,6)	5 (2,6)

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

<b>VISION</b> <b>Wirkstoffe vorangegangener</b> <b>Krebstherapien</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotid- tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=385</b> <b>n (%)</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA- PET/CT-Diagnostik mit</b> <b>Gozetotid</b> <b>N=196</b> <b>n (%)</b>
Folsäure-Analoga	0	1 (0,5)
Glukokortikoide	141 (36,6)	80 (40,8)
Gonadotropin-Releasing-Hormon- Analoga	271 (70,4)	145 (74,0)
Gonadotropin-Releasing-Hormone	2 (0,5)	1 (0,5)
Interleukine	1 (0,3)	0
Mineralokortikoide	0	1 (0,5)
Monoklonale Antikörper	29 (7,5)	20 (10,2)
Stickstoff-Senf-Analoga	3 (0,8)	3 (1,5)
Nicht kodiert	18 (4,7)	9 (4,6)
Andere antineoplastische Mittel	35 (9,1)	15 (7,7)
Andere Medikamente, die die Knochenstruktur und Mineralisierung beeinflussen	47 (12,2)	28 (14,3)
Andere Hormonantagonisten und verwandte Agentien	287 (74,5)	158 (80,6)
Andere Immunstimulanzien	57 (14,8)	35 (17,9)
Andere mineralische Produkte	1 (0,3)	0
Andere Virusimpfstoffe	2 (0,5)	1 (0,5)
Platinhaltige Verbindungen	30 (7,8)	8 (4,1)
Podophyllotoxin Derivate	6 (1,6)	2 (1,0)
Progesteron-Rezeptor-Modulatoren	1 (0,3)	0
Proteinkinase-Hemmer	6 (1,6)	6 (3,1)
Pyrimidin-Analoga	1 (0,3)	0
Schwefelhaltige Produkte	1 (0,3)	0
Taxane	385 (100)	196 (100)
Testosteron-5-alpha-Reduktase- Hemmer	4 (1,0)	4 (2,0)
Verschiedene Radiopharmaka zur Schmerzlinderung	0	1 (0,5)
Verschiedene therapeutische Radiopharmaka	65 (16,9)	36 (18,4)
Vitamin-K-Antagonisten	1 (0,3)	0
Ein Medikament/eine Therapie kann in mehr als einer ATC-Stufe erscheinen. Zu den Taxanen gehören Cabazitaxel, Docetaxel oder Paclitaxel.		

VISION Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvivotid- tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA- PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N=385 n (%)	N=196 n (%)
<p>Zu den ARPI gehören Enzalutamid, Abirateron oder Apalutamid.            Kodiert mit WHO Drug Global Version März 2020 B3.  <sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; n/N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: World Health Organization</p>		

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

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

#### **4.3.1.2.1.6 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Bei der Studie VISION handelt es sich um eine multinationale Studie, wobei über 99 % aller Patienten in OECD-Ländern randomisiert wurden [40]. OECD-Länder verfügen über ein im Vergleich hohes Pro-Kopf-Einkommen und über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem. Zudem wird seit 2003 eine gemeinsame Berichterstattung über ausgewählte Qualitätsindikatoren gesundheitlicher Versorgung innerhalb der OECD angestrebt [41]. Da über 99 % der in der VISION-Studie eingeschlossenen Patienten aus einem OECD-Land stammen, sind die diesbezüglichen Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### **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 4-35: 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			
VISION	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie VISION wurde randomisiert durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte mittels IRT. Der Zugriff auf die randomisierte Behandlungszuteilung war auf diejenigen Personen beschränkt, deren Rolle den Zugriff zur Erfüllung ihrer Studienaufgaben erforderte. Einzelheiten darüber, welche Rollen und Personen Zugang zu den unverblindeten Daten hatten, wurden in einem separaten Datenzugangsplan dokumentiert, der vom Sponsor verwaltet wurde. Das Datum des Zugriffs und der Grund für den Zugriff wurden festgehalten. Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, da für alle Beteiligten klar erkennbar war, ob eine radioaktive Therapie verabreicht wurde. Eine fehlende Verblindung aufgrund unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten [54]. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf endpunktübergreifende Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	VISION
<b>Mortalität</b>	
OS	ja
<b>Morbidität</b>	
rPFS	ja
SSE	ja
Schmerzen	ja
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS	ja
<b>Lebensqualität</b>	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P	ja
<b>Verträglichkeit</b>	
Gesamtraten UE	ja
AESI	ja
UE nach SOC/PT	ja
AESI: UE von besonderem Interesse; EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; OS: Gesamtüberleben; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben; SOC: System Organ Class, SSE: symptomatisches skelettbezogenes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala	

#### 4.3.1.3.1 Gesamtüberleben

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
VISION	<p><u>Definition</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes beliebiger Ursache.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Wenn nicht bekannt war, dass der Patient gestorben war, wurde das Gesamtüberleben zensiert. Das Zensurdatum war das Datum der letzten Studienvsiste oder des letzten Kontakts bis zum Datenschnitt. Das Datum des Datenschnitts wurde nicht als Datum des letzten Kontaktes verwendet, es sei denn, der Patient wurde an diesem Tag gesehen oder kontaktiert.</p> <p>Die Anzahl der zum Tag 1 zensierten Patienten ist Anhang 4-G.7 zu entnehmen (siehe diesbezüglich auch [51]).</p> <p><u>Auswertungspopulation</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf allen Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden (PFS-FAS, siehe Tabelle 4-14) sowie, im Sinne der im G-BA Beschluss [53] zu (<sup>177</sup>Lu)-Lutetiumvivotidtraxetan berichteten Ergebnisse zu diesem Endpunkt, zusätzlich basierend auf allen randomisierten Patienten (siehe Tabelle 4-14).</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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISION	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem (PFS-)Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführten Sensitivitätsanalysen ergaben robuste Ergebnisse [38, 39]. Anzahl und Wirkstoffe der krebisbedingten Folgetherapie waren zwischen den beiden randomisierten Armen ausgeglichen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die krebisbedingte Folgetherapie keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse des Gesamtüberlebens hat. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*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.*

#### 4.3.1.3.1.1 Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

##### 4.3.1.3.1.1.1 Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

Gesamtüberleben	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid (N=385)	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid (N=196)
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	240 (62,3)	129 (65,8)
Zensierung	145 (37,7) <sup>a</sup>	67 (34,2) <sup>b</sup>
Hazard Ratio [95%-KI]	0,63 [0,50; 0,78]	
p-Wert	<0,001	
Schätzer für Ereigniszeit (Monate)		
Median [95%-KI]	14,59 [13,24; 15,97]	10,45 [8,51; 13,60]
Differenz mediane Überlebenszeit	4,14 Monate	

<b>Gesamtüberleben</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid (N=385)</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid (N=196)</b>
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 6	0,86 [0,83; 0,90]	0,70 [0,63; 0,76]
Monat 12	0,60 [0,54; 0,64]	0,48 [0,40; 0,55]
Monat 18	0,40 [0,35; 0,45]	0,28 [0,21; 0,35]
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 a: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=138; Lost-to-follow-up n=1; zurückgezogene Einwilligung n=6 b: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=43; Lost-to-follow-up n=3; zurückgezogene Einwilligung n=21 <sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie VISION ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Das Sterberisiko wird durch (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC um 37 % gegenüber BSC/BSoC gesenkt (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,63 [0,50; 0,78]; <0,001) (Tabelle 4-39).

Die mediane Ereigniszeit war unter (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC mit 14,59 Monaten [13,24; 15,97] deutlich länger als im BSC/BSoC-Arm mit 10,45 Monaten [8,51; 13,60]. Die Patienten in der Gruppe (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC wiesen daher im Median einen Überlebensvorteil von 4,14 Monaten gegenüber den Patienten unter BSC/BSoC auf (Tabelle 4-39).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 3 dargestellt. Die aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten Überlebensraten in der Studie VISION waren zu allen Erhebungszeitpunkten unter (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC höher als unter BSC/BSoC. So betrug bspw. die 1-Jahres-Überlebensrate unter (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC 0,60 [0,54; 0,64] und unter BSC/BSoC 0,48 [0,40; 0,55] (Tabelle 4-39).

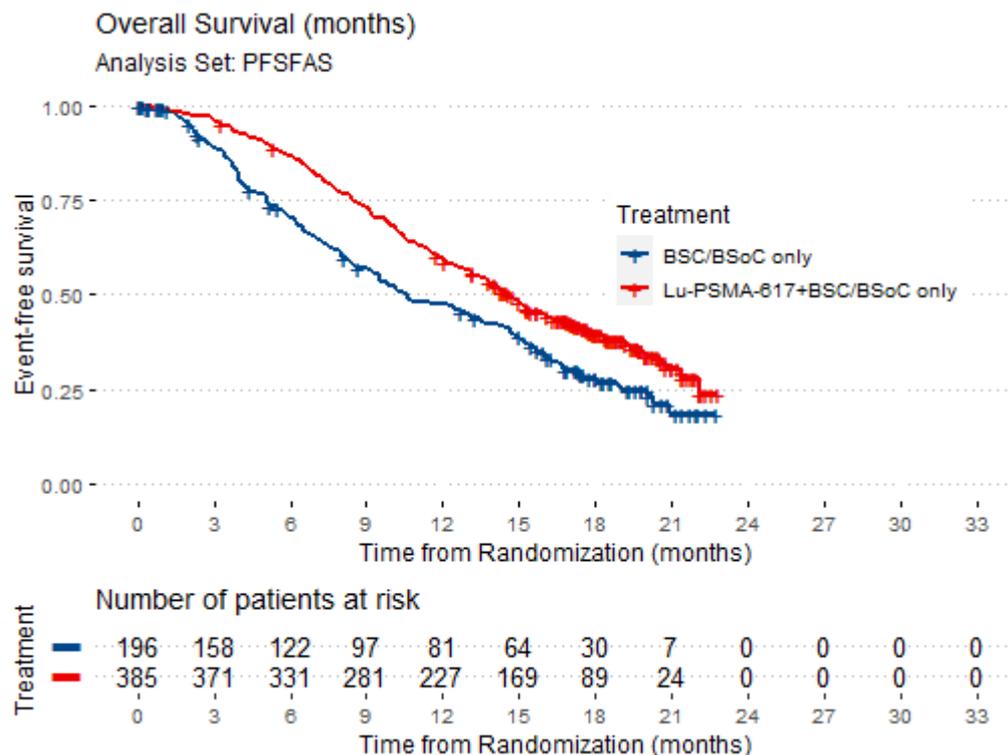


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

#### 4.3.1.3.1.1.2 Alle randomisierten Patienten

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (FAS)

Gesamtüberleben	<sup>(177)Lu</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid (N=551)	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid (N=280)
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	343 (62,3)	187 (66,8)
Zensierung	208 (37,7) <sup>a</sup>	93 (33,2) <sup>b</sup>
Hazard Ratio [95%-KI]	0,62 [0,52; 0,74]	
p-Wert	<0,001	
Schätzer für Ereigniszeit (Monate)		
Median [95%-KI]	15,31 [14,16; 16,92]	11,33 [9,82; 13,50]
Differenz mediane Überlebenszeit	3,98 Monate	

<b>Gesamtüberleben</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid (N=551)</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid (N=280)</b>
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 6	0,87 [0,83; 0,89]	0,72 [0,65; 0,77]
Monat 12	0,62 [0,57; 0,66]	0,49 [0,43; 0,55]
Monat 18	0,43 [0,39; 0,47]	0,29 [0,23; 0,35]
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 a: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=189; Lost-to-follow-up n=4; zurückgezogene Einwilligung n=15 b: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=55; Lost-to-follow-up n=5; zurückgezogene Einwilligung n=33 <sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie VISION ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Das Sterberisiko wird durch (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC um 38 % gegenüber BSC/BSoC gesenkt (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,62 [0,52; 0,74]; <0,001) (Tabelle 4-40).

Die mediane Ereigniszeit war unter (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC mit 15,31 Monaten [14,16; 16,92] deutlich länger als im BSC/BSoC-Arm mit 11,33 Monaten [9,82; 13,50]. Die Patienten in der Gruppe (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC wiesen daher im Median einen Überlebensvorteil von 3,98 Monaten gegenüber den Patienten unter BSC/BSoC auf (Tabelle 4-40).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4 dargestellt. Die aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten Überlebensraten in der Studie VISION waren zu allen Erhebungszeitpunkten unter (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC höher als unter BSC/BSoC. So betrug bspw. die 1-Jahres-Überlebensrate unter (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC 0,62 [0,57; 0,66] und unter BSC/BSoC 0,49 [0,43; 0,55] (Tabelle 4-40).

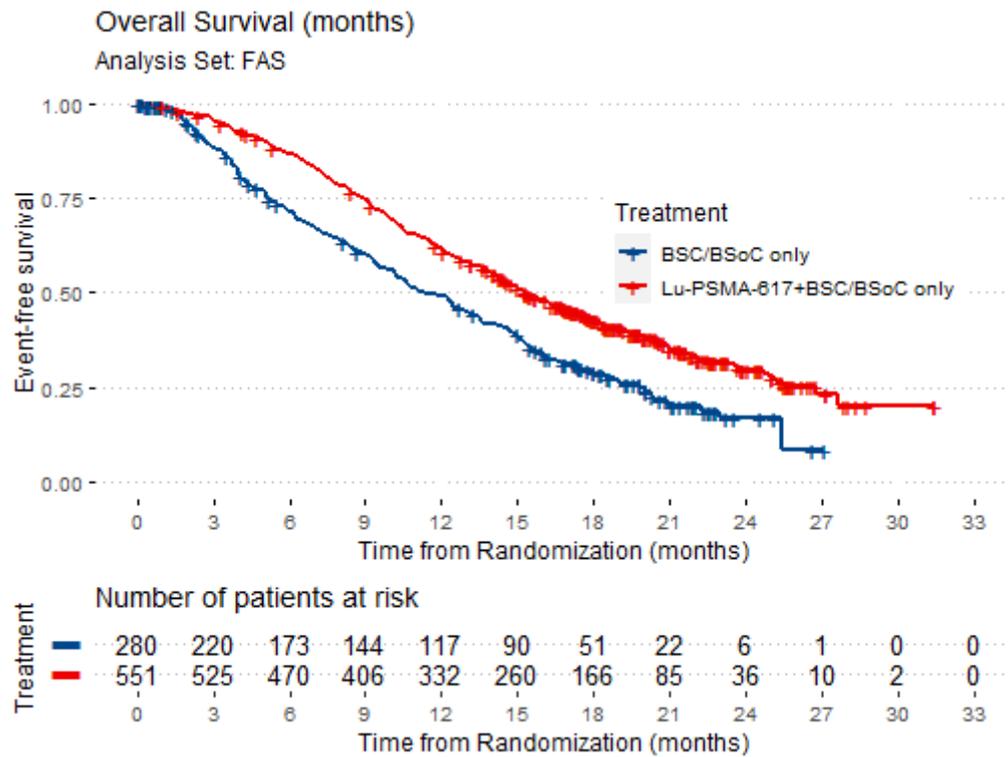


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation

### 4.3.1.3.2 Radiographisches progressionsfreies Überleben

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Radiographisches progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
VISION	<p><u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Das rPFS wurde definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der radiographischen Krankheitsprogression auf der Grundlage der verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung gemäß den PCWG3-Kriterien [13] oder dem Tod beliebiger Ursache.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren und bei denen sich kein radiographischer Progress ereignete, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren radiographischen Bewertung zensiert.</p> <p>Die Anzahl der zum Tag 1 zensierten Patienten ist Anhang 4-G.7 zu entnehmen (siehe diesbezüglich auch [51]).</p> <p><u>Auswertungspopulation</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf allen Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden (PFS-FAS, siehe Tabelle 4-14).</p>
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ml: Milliliter; ng: Nanogramm; PCWG3: Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3; PD: Progressive Erkrankung; PFS: progressionsfreies Überleben; PSA: Prostata-spezifisches Antigen; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben</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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISION	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Ein Auftragsforschungsinstitut war für die verblindete unabhängige zentrale Bewertung der per Bildgebung erhobenen Endpunkte (rPFS) verantwortlich. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*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 4-43: Ergebnisse für Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

Radiographisches progressionsfreies Überleben	<sup>(177)Lu</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid (N=385)	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid (N=196)
Anzahl Patienten, n (%)		
Ereignis	254 (66,0)	93 (47,4)
Tod	83 (21,6)	34 (17,3)
Radiographische Progression	171 (44,4)	59 (30,1)
Zensierung	131 (34,0) <sup>a</sup>	103 (52,6) <sup>b</sup>
Hazard Ratio [95%-KI]	0,42 [0,32; 0,54]	
p-Wert	<0,001	
Schätzer für Ereigniszeit (Monate)		
Median [95%-KI]	8,74 [8,34; 10,48]	3,45 [2,43; 3,98]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 6	0,65 [0,59; 0,69]	0,28 [0,19; 0,37]
Monat 12	0,33 [0,28; 0,38]	0,19 [0,11; 0,29]
Monat 18	0,21 [0,16; 0,27]	0,13 [0,06; 0,24]
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3		
a: Gründe für Zensierungen: Angemessene Bewertung nicht verfügbar n=5; Dokumentiertes Ereignis nach zwei oder mehr verpassten Tumormessungen n=36; kein Ereignis n=90		
b: Gründe für Zensierungen: Angemessene Bewertung nicht verfügbar n=35; Dokumentiertes Ereignis nach zwei oder mehr verpassten Tumormessungen n=44; kein Ereignis n=24		
<sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Für den Endpunkt rPFS zeigte sich in der Studie VISION ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Das Risiko eines radiographischen Progresses wird durch (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC um 58 % gegenüber BSC/BSoC gesenkt (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,42 [0,32; 0,54]; <0,001) (siehe Tabelle 4-43). Die Ergebnisse dieses verblindet und mittels unabhängiger zentraler Bewertung erhobenen Endpunkts sind konsistent zu den Ergebnissen des Endpunkts Gesamtüberleben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

Aufgrund der deutlich längeren medianen Überlebenszeit unter (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC traten prozentual mehr rPFS-Ereignisse im Interventionsarm auf (66,0 % vs. 47,4 %). Die mediane Ereigniszeit betrug jedoch unter (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC 8,74 Monate [8,34; 10,48] und unter BSC/BSoC 3,45 Monate [2,43; 3,98]. Daher zeigte sich in den zeitadjustierten Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC alleine.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

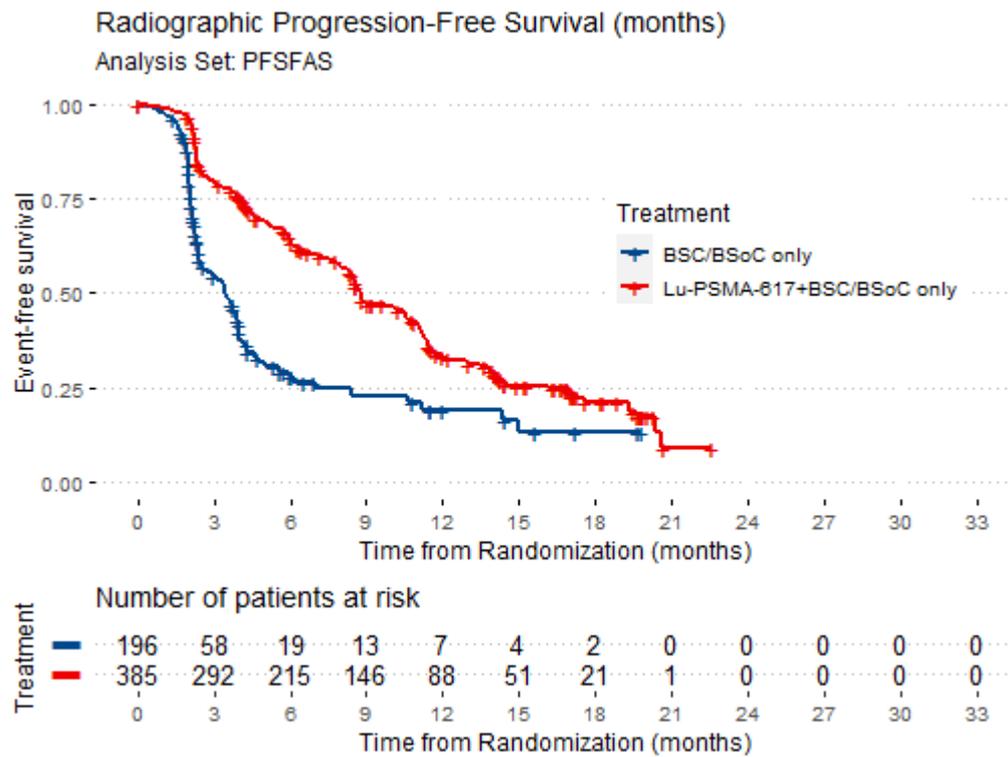


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

#### 4.3.1.3.3 Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis

Studie	Operationalisierung
VISION	<p><u>Definition</u></p> <p><u>Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (inkl. Tod):</u> Die Zeit bis zum ersten SSE wurde definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des SSE oder des Todes beliebiger Ursache.</p> <p>Das Datum des SSE war das Datum des ersten neuen symptomatischen pathologischen Knochenbruchs, Rückenmarkskompression, des tumorbezogenen orthopädischen chirurgischen Eingriffs, der Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen oder des Todes beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Die SSE-Daten für diesen Endpunkt wurden bis zur EOT-Visite erhoben.</p> <p><u>Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (exkl. Tod):</u> Die Zeit bis zum ersten SSE ohne Tod wurde definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des SSE (exkl. Tod). Das Datum des SSE war das Datum des ersten neuen symptomatischen pathologischen Knochenbruchs, Rückenmarkskompression, des tumorbezogenen orthopädischen chirurgischen Eingriffs, der Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen, je nachdem, was zuerst eintrat. Die SSE-Daten für diesen Endpunkt wurden bis zur EOT-Visite erhoben.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Das Zensierungsdatum war das Datum der letzten Studienvisite (am oder vor der EOT-Visite). Die Anzahl der zum Tag 1 zensierten Patienten ist Anhang 4-G.7 zu entnehmen (siehe diesbezüglich auch [51]).</p> <p><u>Auswertungspopulation</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf allen Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden (PFS-FAS, siehe Tabelle 4-14).</p>
EOT: End of treatment; SSE: Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis 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
VISION	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*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.*

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (inkl. Tod)	385	256 (66,5) <sup>a</sup>	11,53 [10,28; 13,24]	196	137 (69,9) <sup>b</sup>	6,70 [5,19; 8,51]	0,49 [0,39; 0,60]; <0,001
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (exkl. Tod)	385	60 (15,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	196	34 (17,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,36 [0,23; 0,56]; <0,001
<b>Zeit bis zum ersten Auftreten der Einzelkomponente</b>							
Neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch	385	16 (4,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	196	1 (0,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	4,27 [0,56; 32,72]; 0,129
Rückenmarks-kompression	385	7 (1,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	196	12 (6,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,14 [0,05; 0,38]; <0,001
Tumorbezogener orthopädischer chirurgischer Eingriff	385	10 (2,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	196	3 (1,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,64 [0,16; 2,47]; 0,509
Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen	385	54 (14,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	196	31 (15,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,39 [0,25; 0,63]; <0,001
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3							
a: Komponenten des kombinierten Endpunktes Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis: Tod n=196; Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis n=60							

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

Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotidetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotidetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
b: Komponenten des kombinierten Endpunktes Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis: Tod n=103; Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis n=34 <sup>177Lu</sup> : Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten; n.e.: nicht erreicht/nicht schätzbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SSE (inkl. Tod) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Das Risiko eines SSE (inkl. Tod) wird durch ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC um 51 % gegenüber BSC/BSoC gesenkt (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,49 [0,39; 0,60]; <0,001) (Tabelle 4-46).

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SSE (exkl. Tod) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Das Risiko eines SSE (exkl. Tod) wird durch ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC um 64 % gegenüber BSC/BSoC gesenkt (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,36 [0,23; 0,56]; <0,001) (Tabelle 4-46).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

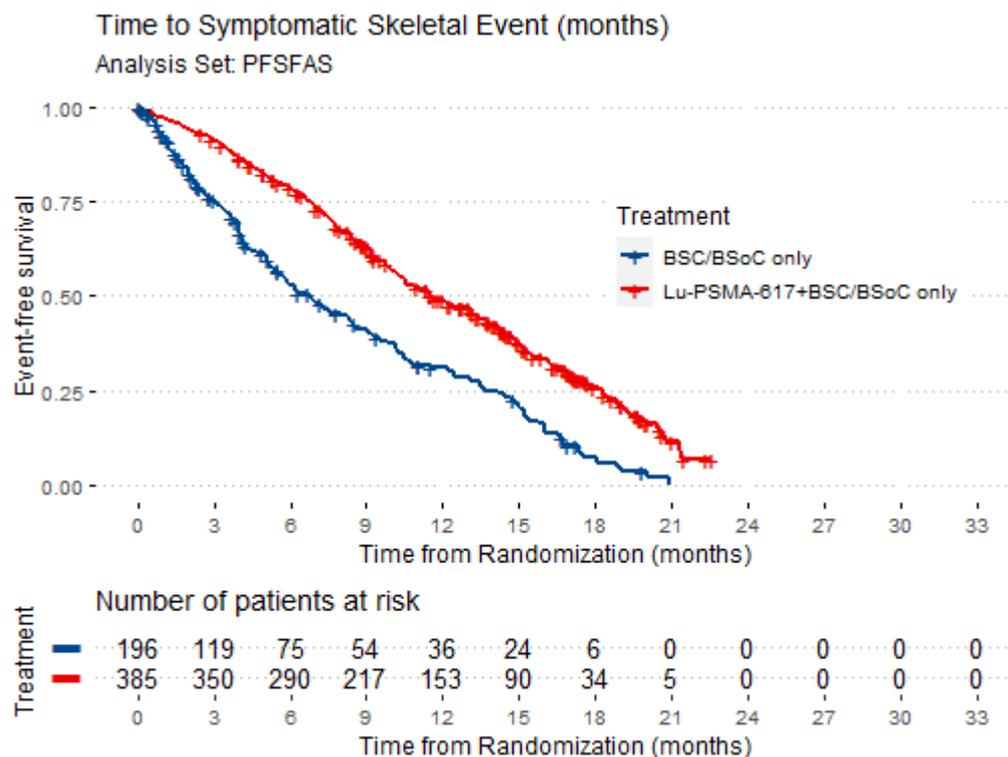


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (inkl. Tod) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

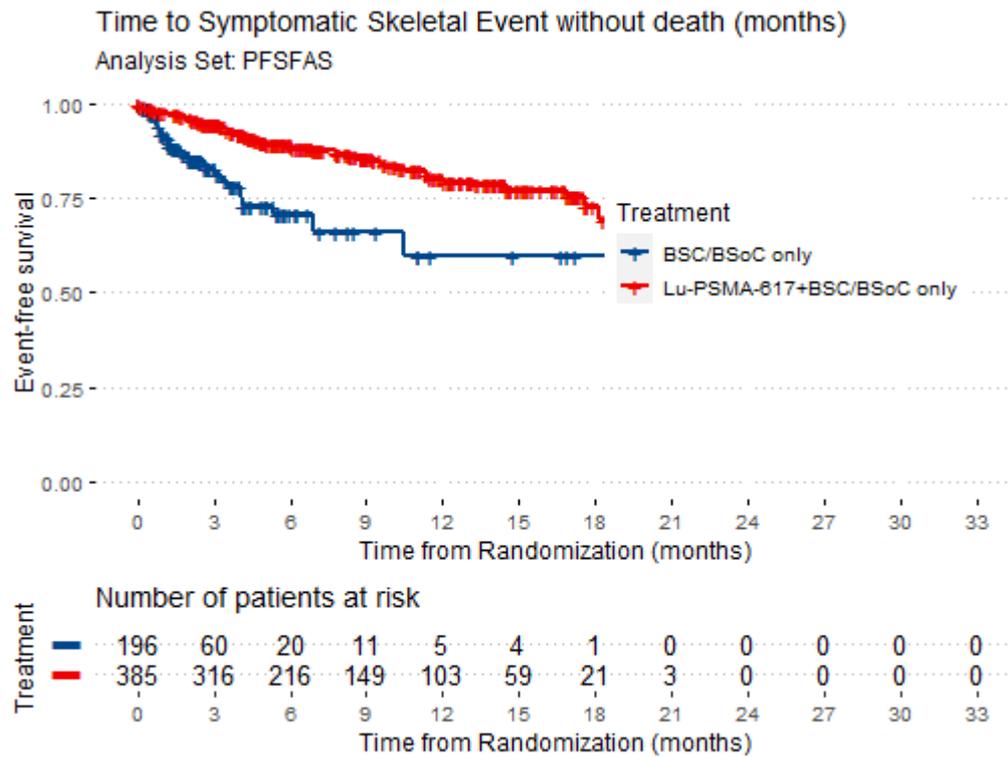


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (exkl. Tod) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

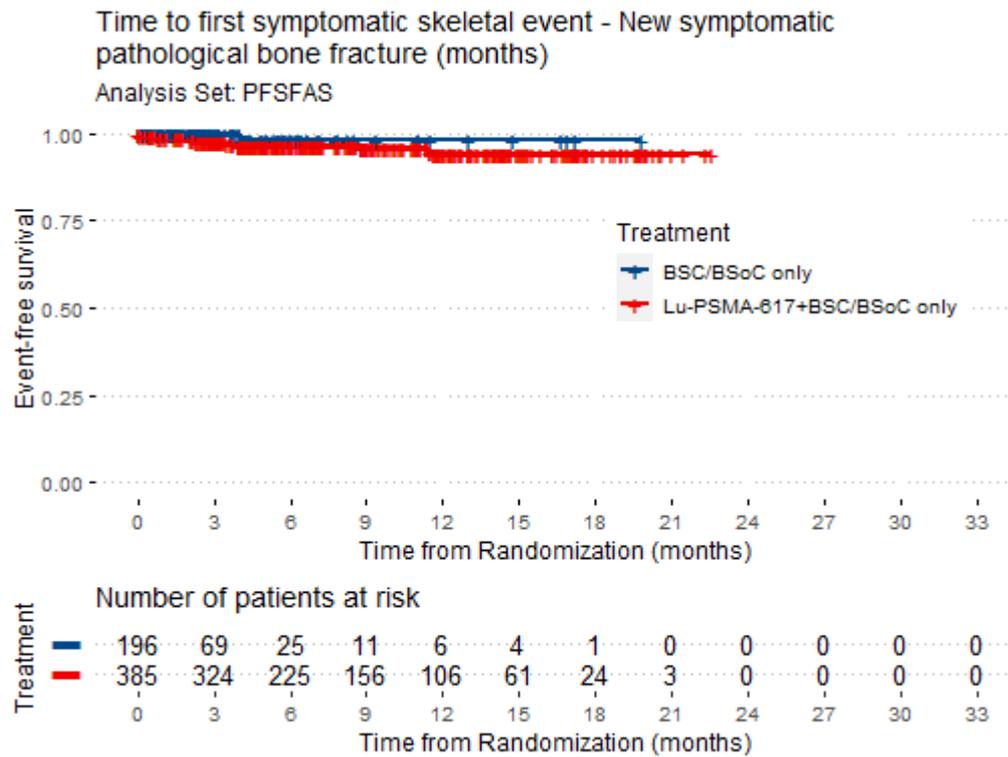


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis - Neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

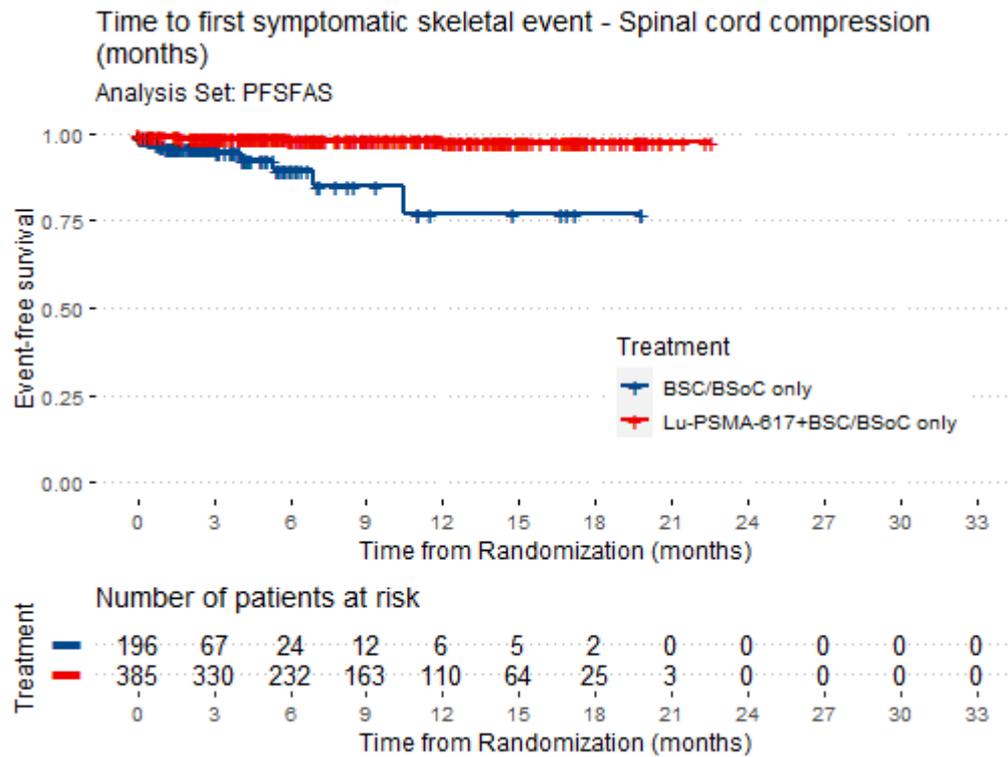


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis - Rückenmarkskompression aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

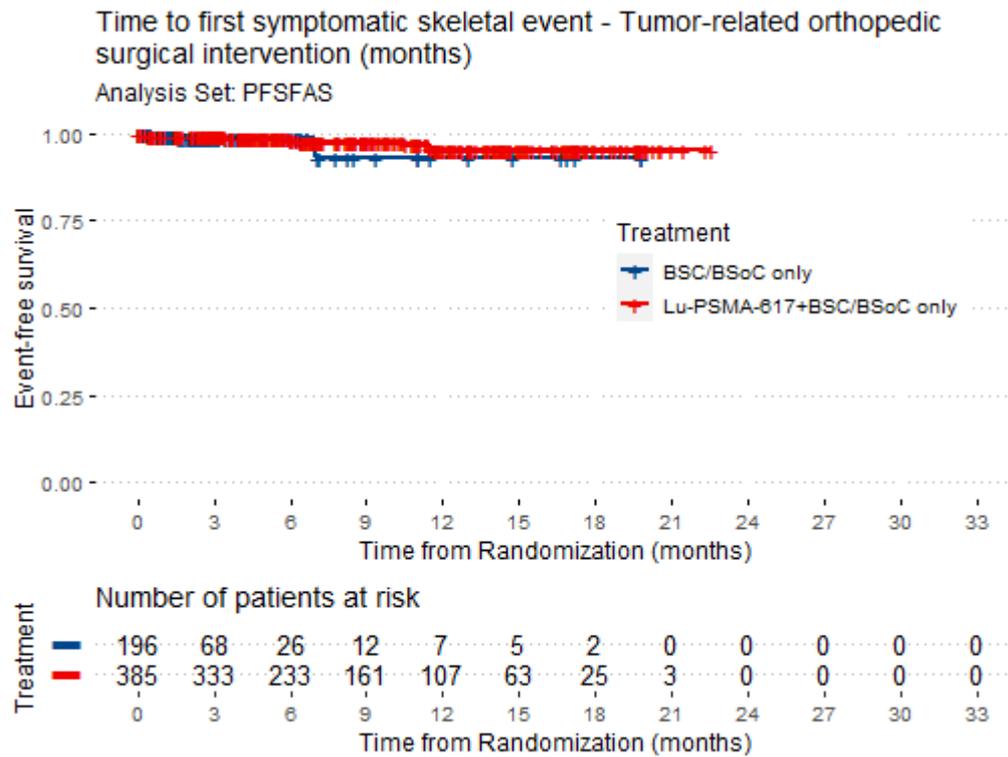


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis - Tumorbezogener orthopädischer chirurgischer Eingriff aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

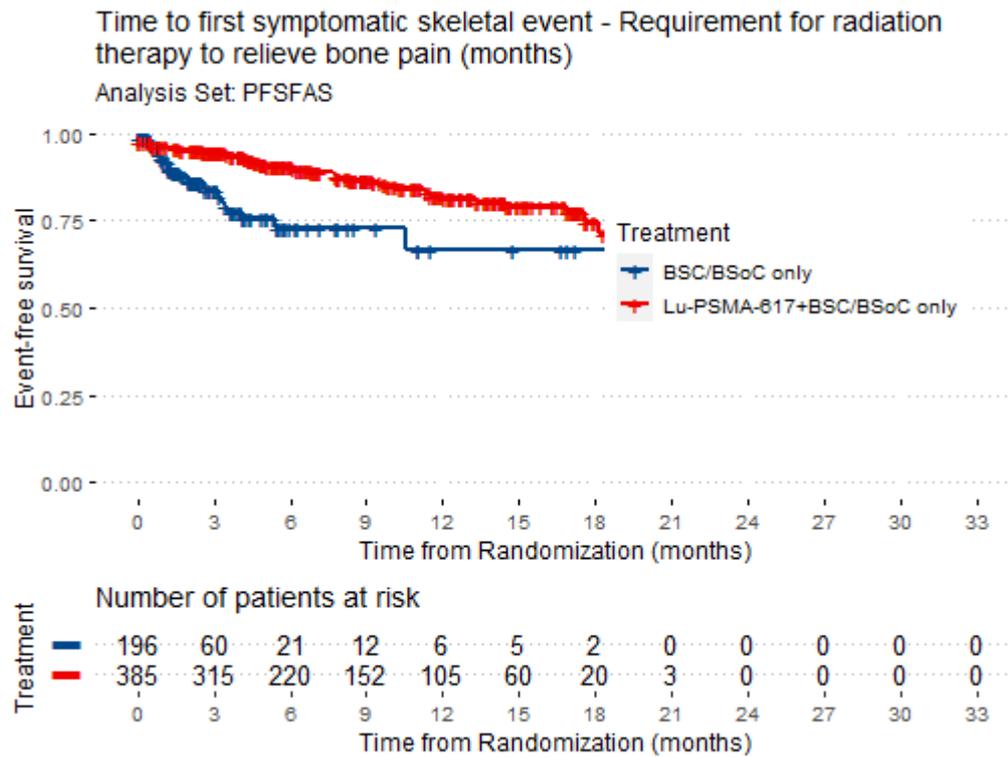


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis - Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

#### 4.3.1.3.4 Schmerzen

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Schmerzen

Studie	Operationalisierung														
VISION	<p><b>Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF</b></p> <p><u>Beschreibung und Erhebung des BPI-SF</u></p> <p>Der BPI-SF ist ein patientenberichteter Fragebogen und besteht aus 4 Fragen zur Schmerzintensität, 2 Fragen zur Einnahme von Analgetika und 7 Fragen zur Beeinträchtigung des Lebens durch den Schmerz. Die Items zur Schmerzintensität bestehen aus einer 11-stufigen Ratingskala, die von 0 („keine Schmerzen“) bis 10 („unvorstellbar starke Schmerzen“) reicht. Die Items zur Beeinträchtigung bestehen aus Werten von 0 („Keine Beeinträchtigung“) bis 10 („Vollständige Beeinträchtigung“).</p> <p>Die Subskala zur Schmerzintensität wird berechnet als der Mittelwert der nicht fehlenden Items der 4 zugehörigen Items, sofern mindestens 3 Items vorliegen; andernfalls wird diese Skala auf fehlend gesetzt.</p> <p>Die Subskala zur Schmerzbeeinträchtigung wird berechnet als der Mittelwert der nicht fehlenden Items der 7 zugehörigen Items, sofern mindestens 4 Items vorliegen; andernfalls wird diese Skala auf fehlend gesetzt.</p> <p>Die Messungen wurden am Tag 1 jedes Behandlungszyklus und bei der EOT-Visite erhoben. Die Analysen im Zeitverlauf umfassten die Zeit bis zur EOT-Visite.</p> <p><u>Auswertungen</u></p> <p>Die in nachfolgender Tabelle dargestellten Subskalen wurden ausgewertet als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung um das angegebene Responsekriterium.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subskala</th> <th colspan="2">Analysiertes Responsekriterium</th> </tr> <tr> <th>Prädefiniertes Responsekriterium<sup>a</sup></th> <th>post hoc definiertes Responsekriterium<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stärkster Schmerz (Item 3)</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 30\%</math> des Ausgangswertes oder <math>\geq 2</math> Punkte</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 1,5</math> Punkte</td> </tr> <tr> <td>Schmerzintensität (Items 3-6)</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 30\%</math> des Ausgangswertes</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 1,5</math> Punkte</td> </tr> <tr> <td>Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9a-g)</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 30\%</math> des Ausgangswertes</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 1,5</math> Punkte</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Prädefiniertes Responsekriterium [6] b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage</p> <p>Ergänzend werden die mittleren Veränderungen zu Studienbeginn mittels MMRM für die o.g. Subskalen des BPI-SF angegeben (siehe Anhang 4-G.3).</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten ohne Verschlechterung wurden zum Datum der letzten PRO-Erhebung zensiert. Die Anzahl der zum Tag 1 zensierten Patienten ist Anhang 4-G.7 zu entnehmen (siehe diesbezüglich auch [51]).</p> <p><u>Auswertungspopulation</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf allen Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden (PFS-FAS, siehe Tabelle 4-14).</p>	Subskala	Analysiertes Responsekriterium		Prädefiniertes Responsekriterium <sup>a</sup>	post hoc definiertes Responsekriterium <sup>b</sup>	Stärkster Schmerz (Item 3)	Verschlechterung um $\geq 30\%$ des Ausgangswertes oder $\geq 2$ Punkte	Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte	Schmerzintensität (Items 3-6)	Verschlechterung um $\geq 30\%$ des Ausgangswertes	Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte	Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9a-g)	Verschlechterung um $\geq 30\%$ des Ausgangswertes	Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte
Subskala	Analysiertes Responsekriterium														
	Prädefiniertes Responsekriterium <sup>a</sup>	post hoc definiertes Responsekriterium <sup>b</sup>													
Stärkster Schmerz (Item 3)	Verschlechterung um $\geq 30\%$ des Ausgangswertes oder $\geq 2$ Punkte	Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte													
Schmerzintensität (Items 3-6)	Verschlechterung um $\geq 30\%$ des Ausgangswertes	Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte													
Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9a-g)	Verschlechterung um $\geq 30\%$ des Ausgangswertes	Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte													

Studie	Operationalisierung
	<p><b>Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P</b></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Die Zeit bis zur Schmerzprogression wurde mittels des Items GP4 „Ich habe Schmerzen“ basierend auf dem FACT-P Fragebogen erfasst. Das Item GP4 „Ich habe Schmerzen“ fragt speziell den Schmerz des Patienten ab [28]. Die Operationalisierung des FACT-P wird in Tabelle 4-60 beschrieben.</p> <p>Die Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P wurde post hoc ausgewertet als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung um mindestens das Responsekriterium in Höhe von 0,6 Punkten (post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage). Ergänzend wird die mittlere Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM für dieses Item des FACT-P angegeben (siehe Anhang 4-G.3).</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten ohne Verschlechterung wurden zum Datum der letzten PRO-Erhebung zensiert. Die Anzahl der zum Tag 1 zensierten Patienten ist Anhang 4-G.7 zu entnehmen (siehe diesbezüglich auch [51]).</p> <p><u>Auswertungspopulation</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf allen Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden (PFS-FAS, siehe Tabelle 4-14).</p> <p><b>Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums</b></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums:</p> <p>Die Zeit bis zum ersten Einsatz eines Opioid-Analgetikums wurde definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen dem Datum der Randomisierung und dem ersten Bedarf an Schmerz- und Opioid-Analgetika, wie in der Begleitmedikation angegeben, klinischer Krankheitsprogression (mit Ausnahme von radiographischer und PSA-Progression) oder Tod.</p> <p>Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums ohne klinische Progression oder Tod:</p> <p>Die Zeit bis zum ersten Einsatz eines Opioid-Analgetikums wurde definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen dem Datum der Randomisierung und dem ersten Bedarf an Schmerz- und Opioid-Analgetika, wie in der Begleitmedikation angegeben.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Das Zensierungsdatum war das Datum der letzten Studienvisite oder des letzten Kontakts bis zum Datenschnitt.</p> <p>Die Anzahl der zum Tag 1 zensierten Patienten ist Anhang 4-G.7 zu entnehmen (siehe diesbezüglich auch [51]).</p> <p><u>Auswertungspopulation</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf allen Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden (PFS-FAS, siehe Tabelle 4-14).</p> <p>Zusätzlich werden die Komponenten dieses zusammengesetzten Endpunkts deskriptiv zusammengefasst.</p>
	<p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EOT: End of treatment; FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PRO: Patient Reported Outcomes; PSA: Prostata-spezifisches Antigen</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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schmerzen 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
Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF						
VISION	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P						
VISION	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums						
VISION	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### **Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF / Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P**

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set. Unter Berücksichtigung derjenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erhebung am Leben waren, betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen unter 70 %. Das ITT-Prinzip ist somit nicht adäquat umgesetzt. Bei Betrachtung der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie eingeschlossenen Patienten betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen über 70 %. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns und der geringen Rücklaufquoten für diese Endpunkte als hoch eingestuft.

**Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums**

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig eingestuft.

*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.*

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

#### 4.3.1.3.4.1 Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF

Unter Berücksichtigung derjenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erhebung am Leben waren, betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen unter 70 % (siehe Tabelle 4-49, Tabelle 4-50, Tabelle 4-51). Bei Betrachtung der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie eingeschlossenen Patienten betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen über 70 %.

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten der Subskala „Stärkster Schmerz“ des BPI-SF Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Studienbeginn	354/385 (91,9)	186/196 (94,9)	354/385 (91,9)	186/196 (94,9)
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	325/385 (84,4)	126/196 (64,3)	325/385 (84,4)	126/196 (64,3)
Zyklus 2	339/380 (89,2)	102/191 (53,4)	339/349 (97,1)	102/115 (88,7)
Zyklus 3	297/378 (78,6)	54/189 (28,6)	297/308 (96,4)	54/61 (88,5)
Zyklus 4	244/375 (65,1)	32/187 (17,1)	244/252 (96,8)	32/36 (88,9)
Zyklus 5	199/373 (53,4)	21/187 (11,2)	199/208 (95,7)	21/24 (87,5)
Zyklus 6	172/367 (46,9)	13/186 (7)	172/182 (94,5)	13/14 (92,9)
Zyklus 7	128/367 (34,9)	11/186 (5,9)	128/145 (88,3)	11/11 (100)
Zyklus 8	87/365 (23,8)	5/186 (2,7)	87/104 (83,7)	5/7 (71,4)
Zyklus 9	56/362 (15,5)	6/186 (3,2)	56/65 (86,2)	6/6 (100)
Zyklus 10	33/362 (9,1)	2/186 (1,1)	33/43 (76,7)	2/2 (100)
Zyklus 11	12/362 (3,3)	1/186 (0,5)	12/14 (85,7)	1/1 (100)

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

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Zyklus 12	4/362 (1,1)	-	4/4 (100)	-
Zyklus 13	1/362 (0,3)	-	1/1 (100)	-
Behandlungsende	177/362 (48,9)	89/186 (47,8)	177/322 (55)	89/182 (48,9)

Für beide Behandlungsarme betrug die Zyklusdauer für die Zyklen 1-6 sechs Wochen und für Zyklus 7 und darüber hinaus 12 Wochen. Ab Zyklus 7 sollten alle Patienten aus beiden Behandlungsarmen nur noch BSC/BSoC erhalten. Es waren maximal 6 Zyklen <sup>(177Lu)</sup>Lutetiumvipivotidtraxetan erlaubt (weitere Details siehe Tabelle 4-13).

a: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist

b: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt war verfügbar, solange der Patient in der Studie eingeschlossen ist

<sup>177Lu</sup>: Lutetium-177; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten der Subskala „Schmerzintensität“ des BPI-SF Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoc nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoc nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoc nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoc nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Studienbeginn	354/385 (91,9)	186/196 (94,9)	354/385 (91,9)	186/196 (94,9)
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	325/385 (84,4)	126/196 (64,3)	325/385 (84,4)	126/196 (64,3)
Zyklus 2	339/380 (89,2)	102/191 (53,4)	339/349 (97,1)	102/115 (88,7)
Zyklus 3	297/378 (78,6)	54/189 (28,6)	297/308 (96,4)	54/61 (88,5)
Zyklus 4	244/375 (65,1)	32/187 (17,1)	244/252 (96,8)	32/36 (88,9)
Zyklus 5	199/373 (53,4)	21/187 (11,2)	199/208 (95,7)	21/24 (87,5)
Zyklus 6	172/367 (46,9)	13/186 (7)	172/182 (94,5)	13/14 (92,9)
Zyklus 7	128/367 (34,9)	11/186 (5,9)	128/145 (88,3)	11/11 (100)
Zyklus 8	87/365 (23,8)	5/186 (2,7)	87/104 (83,7)	5/7 (71,4)
Zyklus 9	56/362 (15,5)	6/186 (3,2)	56/65 (86,2)	6/6 (100)
Zyklus 10	33/362 (9,1)	2/186 (1,1)	33/43 (76,7)	2/2 (100)
Zyklus 11	12/362 (3,3)	1/186 (0,5)	12/14 (85,7)	1/1 (100)
Zyklus 12	4/362 (1,1)	-	4/4 (100)	-
Zyklus 13	1/362 (0,3)	-	1/1 (100)	-
Behandlungsende	177/362 (48,9)	89/186 (47,8)	177/322 (55)	89/182 (48,9)

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

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
<p>Für beide Behandlungsarme betrug die Zyklusdauer für die Zyklen 1-6 sechs Wochen und für Zyklus 7 und darüber hinaus 12 Wochen. Ab Zyklus 7 sollten alle Patienten aus beiden Behandlungsarmen nur noch BSC/BSoC erhalten. Es waren maximal 6 Zyklen <sup>(177Lu)</sup>Lutetiumvipivotidtraxetan erlaubt (weitere Details siehe Tabelle 4-13).</p> <p>a: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist</p> <p>b: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt war verfügbar, solange der Patient in der Studie eingeschlossen ist</p> <p><sup>177Lu</sup>: Lutetium-177; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

Tabelle 4-51: Rücklaufquoten der Subskala „Beeinträchtigung durch Schmerz“ des BPI-SF Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoc nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoc nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoc nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoc nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Studienbeginn	354/385 (91,9)	186/196 (94,9)	354/385 (91,9)	186/196 (94,9)
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	325/385 (84,4)	126/196 (64,3)	325/385 (84,4)	126/196 (64,3)
Zyklus 2	339/380 (89,2)	102/191 (53,4)	339/349 (97,1)	102/115 (88,7)
Zyklus 3	297/378 (78,6)	54/189 (28,6)	297/308 (96,4)	54/61 (88,5)
Zyklus 4	244/375 (65,1)	32/187 (17,1)	244/252 (96,8)	32/36 (88,9)
Zyklus 5	199/373 (53,4)	21/187 (11,2)	199/208 (95,7)	21/24 (87,5)
Zyklus 6	171/367 (46,6)	13/186 (7)	171/182 (94)	13/14 (92,9)
Zyklus 7	127/367 (34,6)	11/186 (5,9)	127/145 (87,6)	11/11 (100)
Zyklus 8	87/365 (23,8)	5/186 (2,7)	87/104 (83,7)	5/7 (71,4)
Zyklus 9	56/362 (15,5)	6/186 (3,2)	56/65 (86,2)	6/6 (100)
Zyklus 10	33/362 (9,1)	2/186 (1,1)	33/43 (76,7)	2/2 (100)
Zyklus 11	12/362 (3,3)	1/186 (0,5)	12/14 (85,7)	1/1 (100)
Zyklus 12	4/362 (1,1)	-	4/4 (100)	-
Zyklus 13	1/362 (0,3)	-	1/1 (100)	-
Behandlungsende	177/362 (48,9)	89/186 (47,8)	177/322 (55)	89/182 (48,9)

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

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
<p>Für beide Behandlungsarme betrug die Zyklusdauer für die Zyklen 1-6 sechs Wochen und für Zyklus 7 und darüber hinaus 12 Wochen. Ab Zyklus 7 sollten alle Patienten aus beiden Behandlungsarmen nur noch BSC/BSoC erhalten. Es waren maximal 6 Zyklen <sup>(177Lu)</sup>-Lutetium-vipivotid-traxetan erlaubt. (weitere Details siehe Tabelle 4-13).</p> <p>a: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist</p> <p>b: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt war verfügbar, solange der Patient in der Studie eingeschlossen ist</p> <p><sup>177Lu</sup>: Lutetium-177; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (PFS-FAS)

Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid HR [95%-KI]; p-Wert
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	
Stärkster Schmerz (2 Punkte <sup>a</sup> )	325	135 (41,5)	14,92 [n.e.; n.e.]	126	58 (46,0)	4,30 [2,96; 5,98]	0,44 [0,32; 0,60]; <0,001
Stärkster Schmerz (1,5 Punkte <sup>b</sup> )	325	135 (41,5)	14,92 [n.e.; n.e.]	126	58 (46,0)	4,30 [2,96; 5,98]	0,44 [0,32; 0,60]; <0,001
Schmerzintensität (2 Punkte <sup>a</sup> )	325	93 (28,6)	20,27 [n.e.; n.e.]	126	42 (33,3)	6,37 [n.e.; n.e.]	0,40 [0,27; 0,58]; <0,001
Schmerzintensität (1,5 Punkte <sup>b</sup> )	325	119 (36,6)	17,22 [n.e.; n.e.]	126	50 (39,7)	5,75 [n.e.; n.e.]	0,43 [0,31; 0,61]; <0,001
Beeinträchtigung durch Schmerz (2 Punkte <sup>a</sup> )	325	120 (36,9)	15,57 [n.e.; n.e.]	126	40 (31,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,54 [0,38; 0,79]; 0,001
Beeinträchtigung durch Schmerz (1,5 Punkte <sup>b</sup> )	325	144 (44,3)	12,22 [9,03; 15,11]	126	46 (36,5)	5,98 [n.e.; n.e.]	0,57 [0,41; 0,81]; 0,001
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 a: Prädefiniertes Responsekriterium [6] b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage <sup>177Lu</sup> : Lutetium-177; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten; n.e.: nicht erreicht/nicht schätzbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Es zeigte sich in allen (Sub-)Skalen des BPI-SF zu jedem Responsekriterium ein statistisch signifikanter Vorteil von ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC (Tabelle 4-52).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

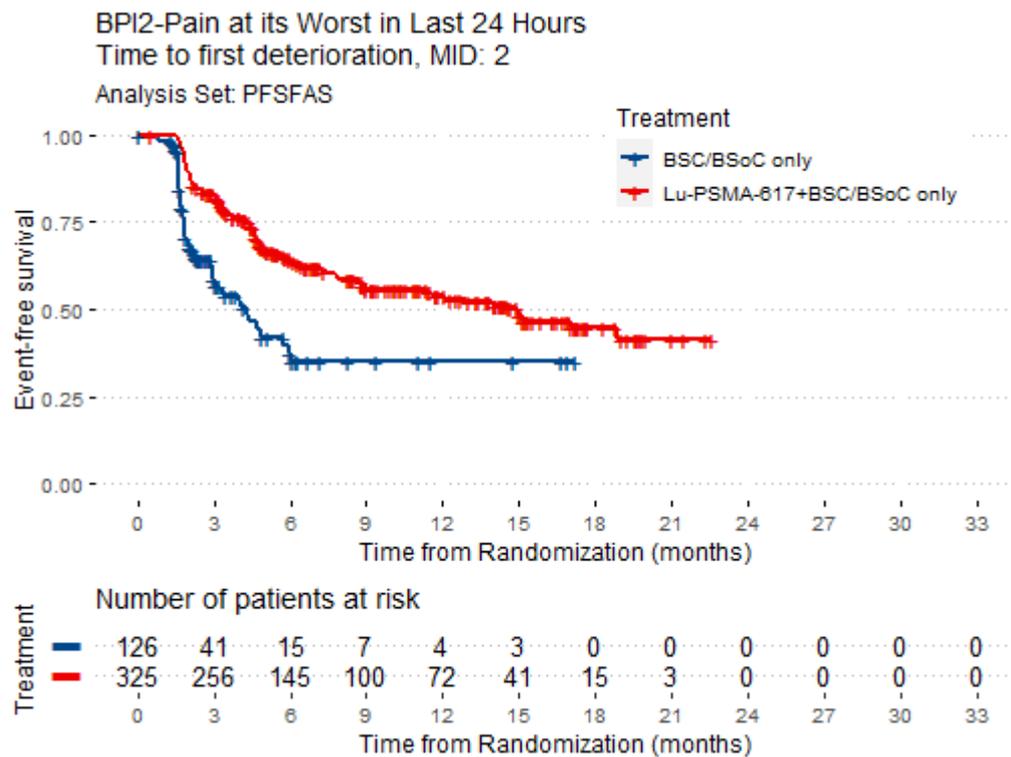


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF – Stärkster Schmerz (2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

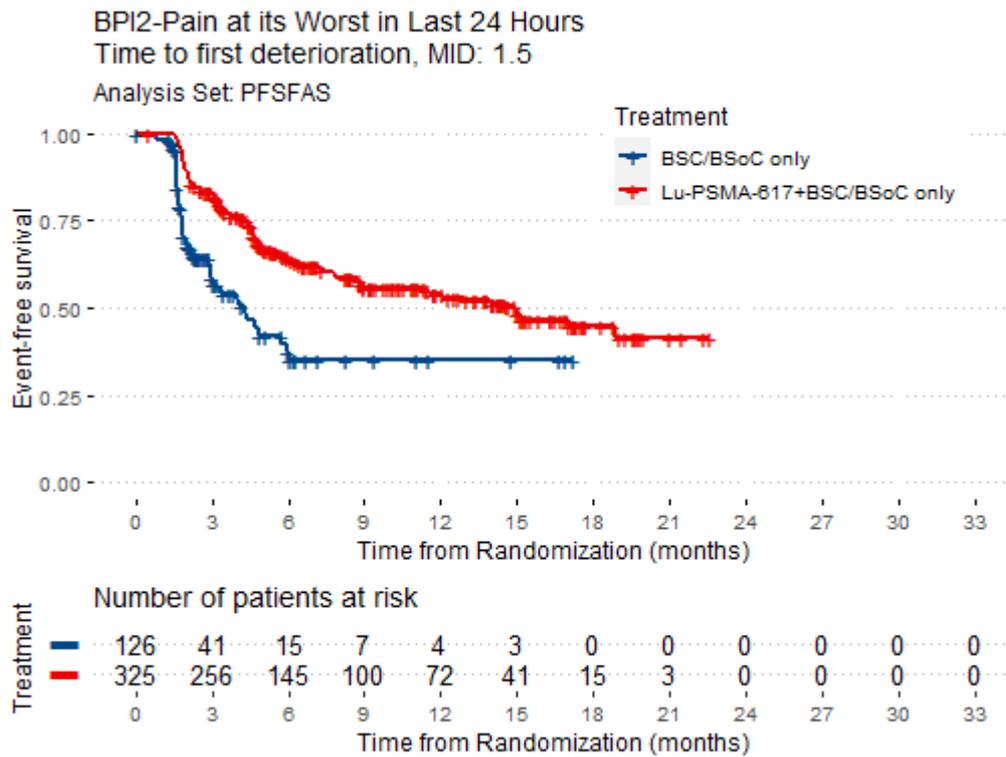


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF – Stärkster Schmerz (1,5 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

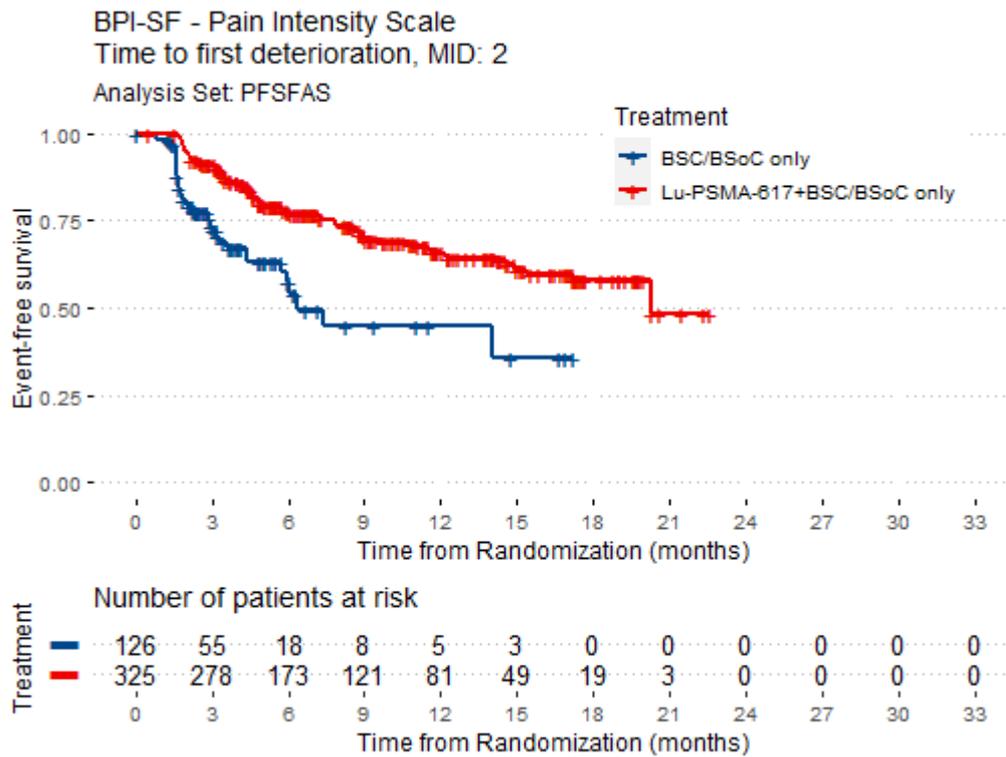


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF – Schmerzintensität (2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

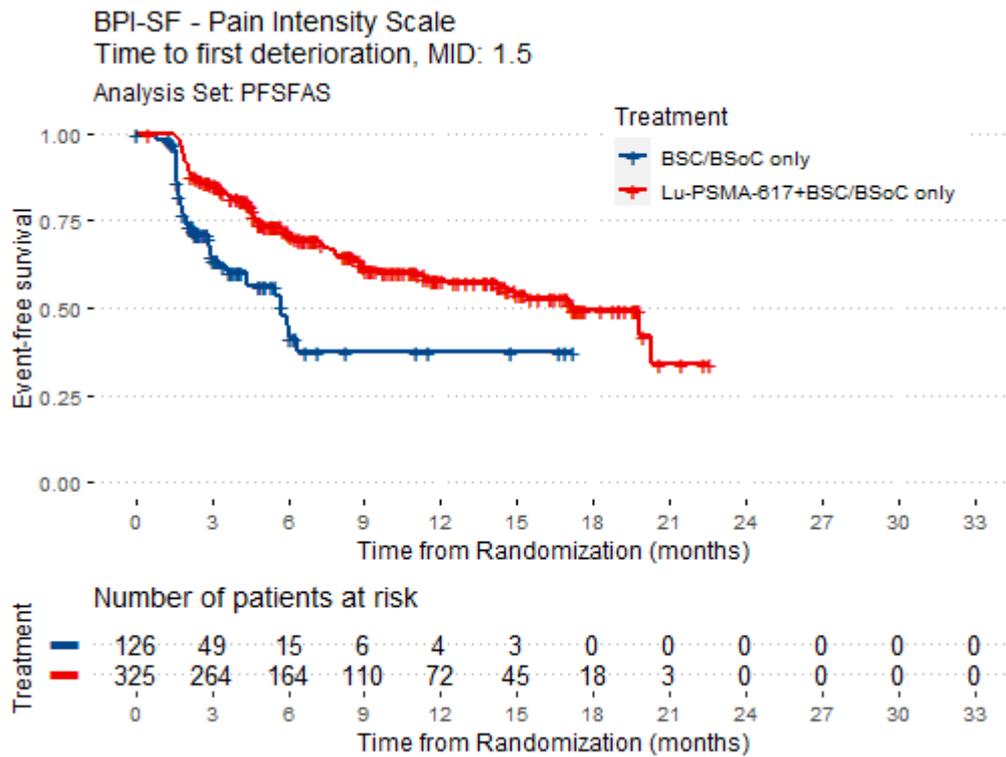


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF – Schmerzintensität (1,5 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

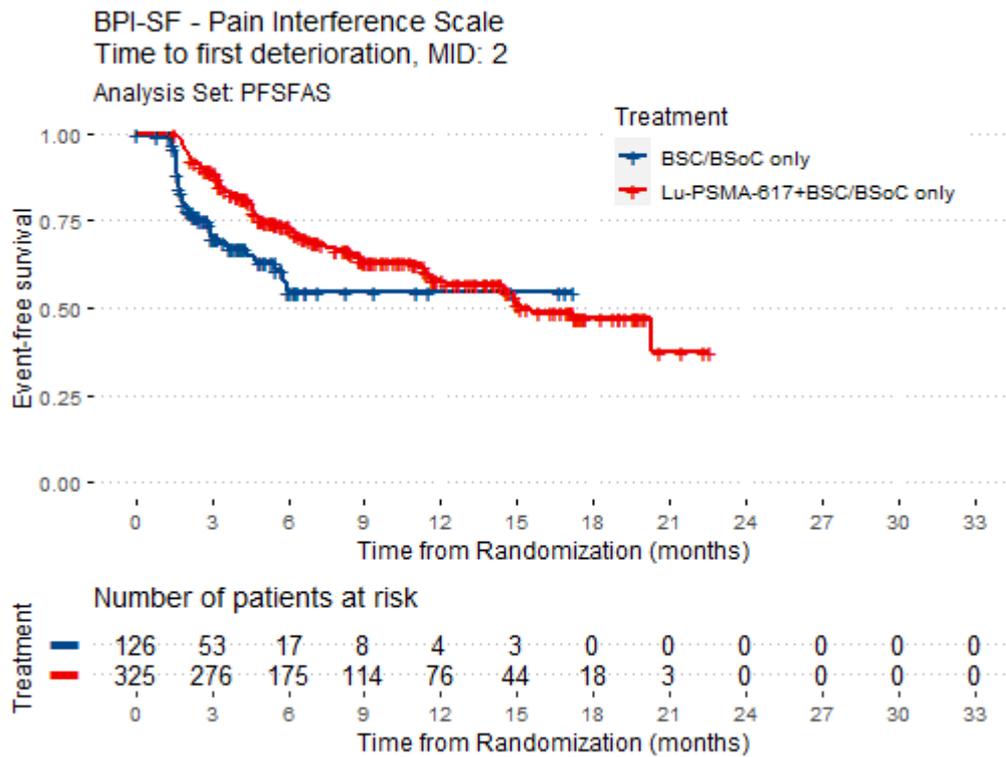


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF – Beeinträchtigung durch Schmerz (2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

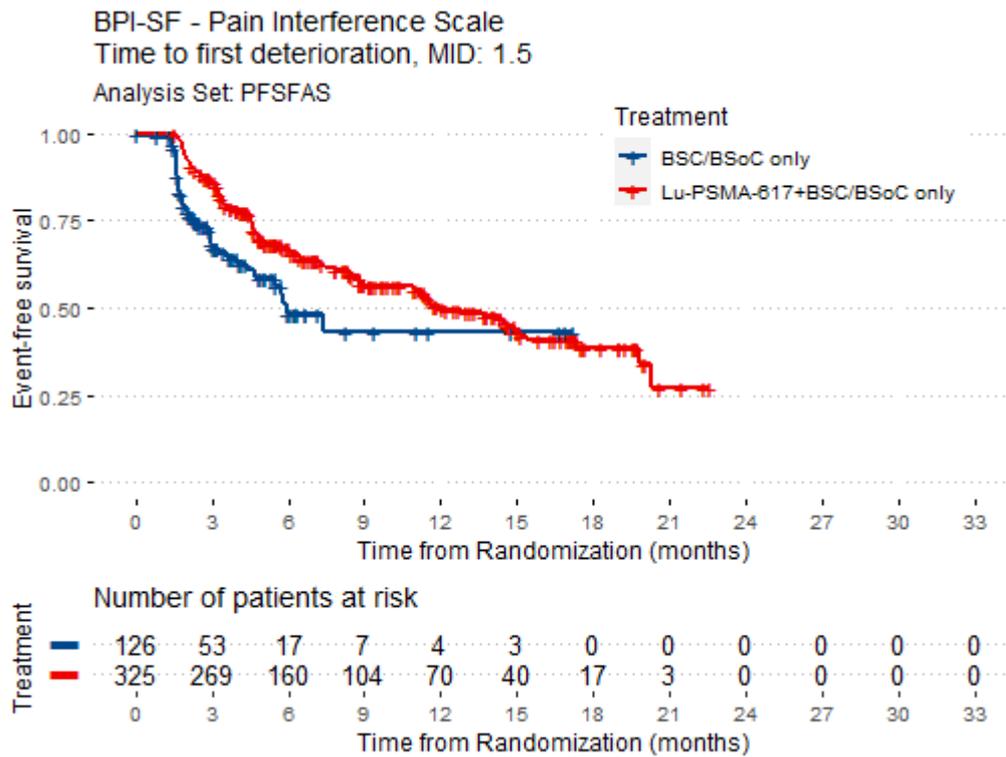


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF – Beeinträchtigung durch Schmerz (1,5 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

**4.3.1.3.4.2 Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P**

Unter Berücksichtigung derjenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erhebung am Leben waren, betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen unter 70 % (siehe Tabelle 4-53). Bei Betrachtung der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie eingeschlossen Patienten betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen über 70 %.

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten des Items GP4 „Ich habe Schmerzen“ des FACT-P Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177)Lu</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177)Lu</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Studienbeginn	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)
Zyklus 2	335/380 (88,2)	102/191 (53,4)	335/349 (96)	102/115 (88,7)
Zyklus 3	292/378 (77,2)	55/189 (29,1)	292/308 (94,8)	55/61 (90,2)
Zyklus 4	243/375 (64,8)	32/187 (17,1)	243/252 (96,4)	32/36 (88,9)
Zyklus 5	198/373 (53,1)	21/187 (11,2)	198/208 (95,2)	21/24 (87,5)
Zyklus 6	170/367 (46,3)	13/186 (7)	170/182 (93,4)	13/14 (92,9)
Zyklus 7	128/367 (34,9)	11/186 (5,9)	128/145 (88,3)	11/11 (100)
Zyklus 8	88/365 (24,1)	5/186 (2,7)	88/104 (84,6)	5/7 (71,4)
Zyklus 9	56/362 (15,5)	6/186 (3,2)	56/65 (86,2)	6/6 (100)
Zyklus 10	33/362 (9,1)	2/186 (1,1)	33/43 (76,7)	2/2 (100)
Zyklus 11	12/362 (3,3)	1/186 (0,5)	12/14 (85,7)	1/1 (100)

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

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Zyklus 12	4/362 (1,1)	-	4/4 (100)	-
Zyklus 13	1/362 (0,3)	-	1/1 (100)	-
Behandlungsende	175/362 (48,3)	87/186 (46,8)	175/322 (54,3)	87/182 (47,8)

Für beide Behandlungsarme betrug die Zyklusdauer für die Zyklen 1-6 sechs Wochen und für Zyklus 7 und darüber hinaus 12 Wochen. Ab Zyklus 7 sollten alle Patienten aus beiden Behandlungsarmen nur noch BSC/BSoC erhalten. Es waren maximal 6 Zyklen <sup>(177Lu)</sup>Lutetiumvipivotidtraxetan erlaubt (weitere Details siehe Tabelle 4-13).

a: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist  
 b: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt war verfügbar, solange der Patient in der Studie eingeschlossen ist

<sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate;  
 FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (PFS-FAS)

Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotidetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotidetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Ich habe Schmerzen (0,6 Punkte <sup>a</sup> )	321	147 (45,8)	11,60 [9,33; 17,08]	125	68 (54,4)	3,19 [2,33; 4,67]	0,40 [0,30; 0,54]; <0,001
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 a: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage <sup>177Lu</sup> : Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Für den Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Das Risiko einer Schmerzprogression wird durch (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC um 60 % gegenüber BSC/BSoC gesenkt (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,40 [0,30; 0,54]; <0,001) (Tabelle 4-54).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

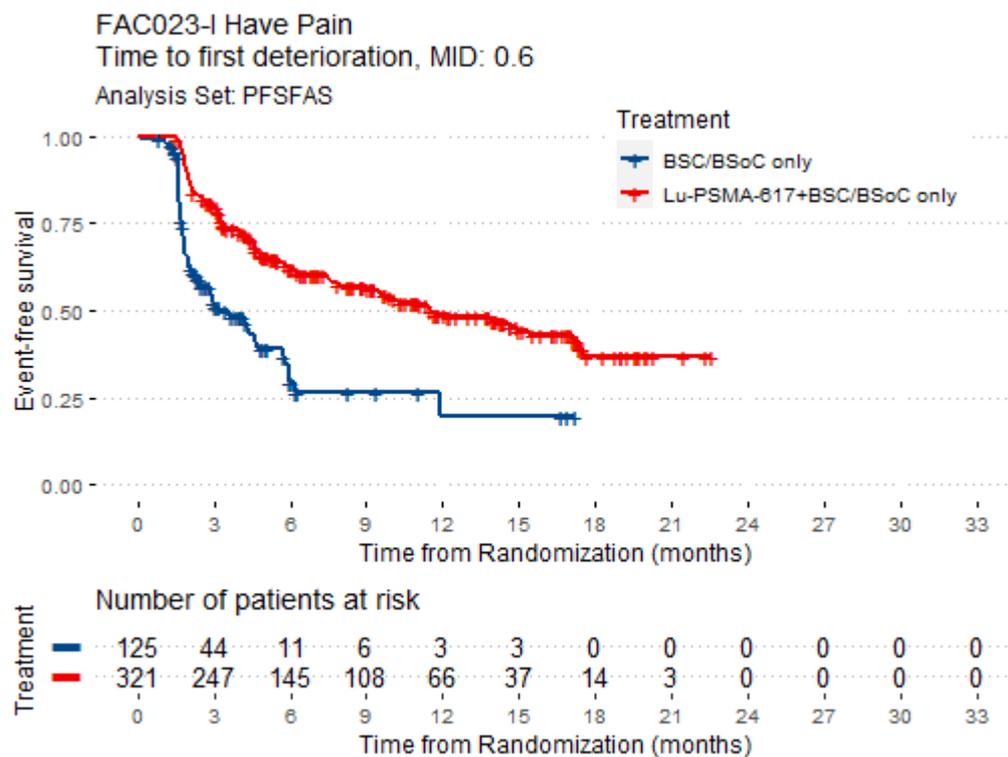


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

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

**4.3.1.3.4.3 Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums**

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums	385	303 (78,7) <sup>a</sup>	6,87 [5,95; 8,34]	196	161 (82,1) <sup>b</sup>	2,79 [2,17; 3,55]	0,51 [0,42; 0,62]; <0,001
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums ohne klinische Progression oder Tod	385	122 (31,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	196	58 (29,6)	6,14 [n.e.; n.e.]	0,58 [0,42; 0,80]; 0,001
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 a: Komponenten des kombinierten Endpunktes: Klinische Progression n=115; Tod n=66; Einnahme eines Opioid-Analgetikums n=122 b: Komponenten des kombinierten Endpunktes: Klinische Progression n=58; Tod n=45; Einnahme eines Opioid-Analgetikums n=58 <sup>177Lu</sup> : Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten; n.e.: nicht erreicht/nicht schätzbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums zeigte sich in der Studie VISION ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,51 [0,42; 0,62]; <0,001) (Tabelle 4-55).

Die mediane Ereigniszeit war unter (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC mit 6,87 Monaten [5,95; 8,34] deutlich länger als im BSC/BSoC-Arm mit 2,79 Monaten [2,17; 3,55]. Die Patienten in der Gruppe (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC wiesen daher im Median einen Vorteil von 4,08 Monaten gegenüber den Patienten unter BSC/BSoC auf (Tabelle 4-55).

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums ohne klinische Progression oder Tod zeigte sich in der Studie VISION ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,58 [0,42; 0,80]; 0,001).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

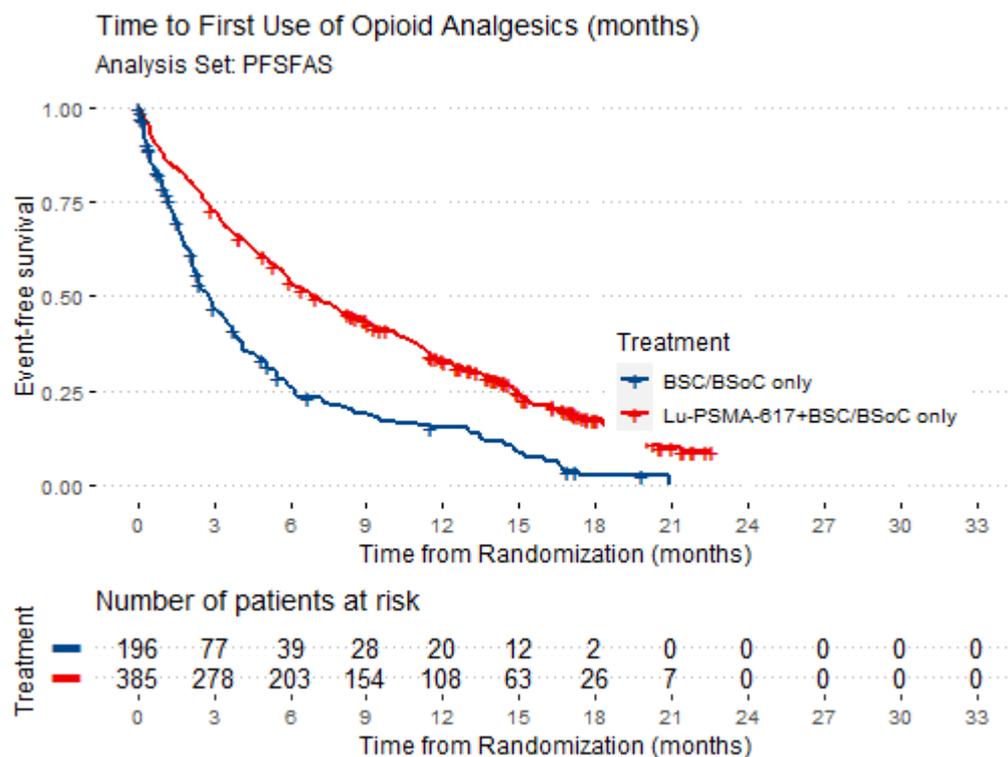


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

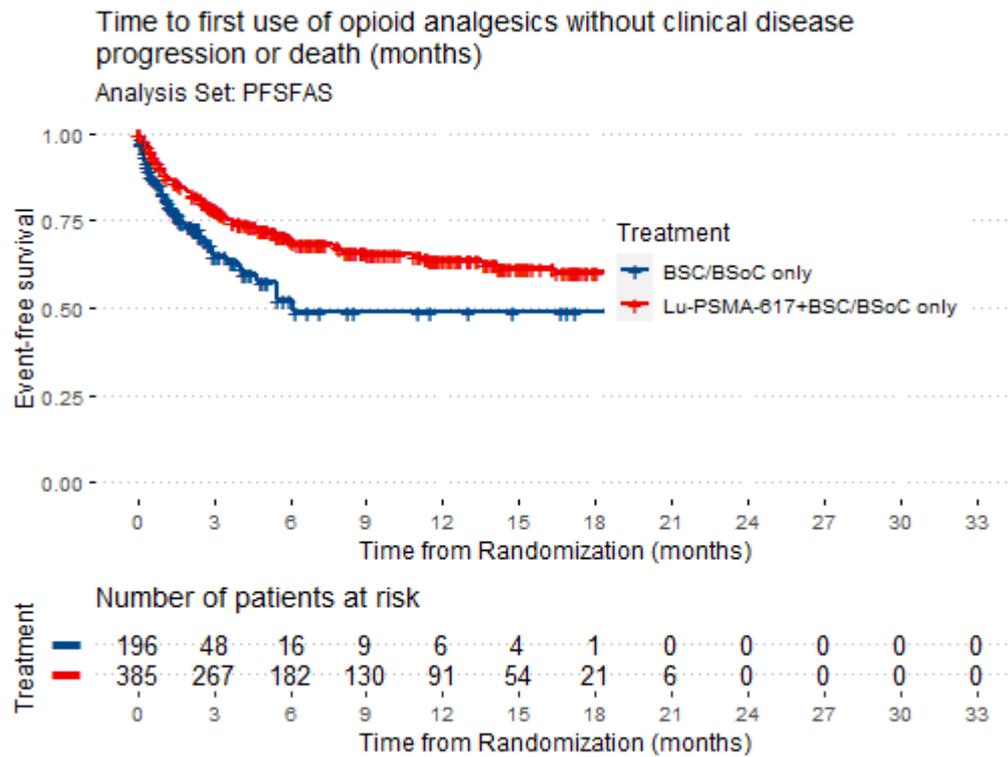


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums ohne klinische Progression oder Tod aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

#### 4.3.1.3.5 Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
VISION	<p><u>Beschreibung und Erhebung des EQ-5D-5L</u></p> <p>Der EQ-5D-5L besteht aus dem deskriptiven EQ-5D-System und der visuellen Analogskala (EQ-5D VAS). Das deskriptive System des EQ-5D-5L umfasst die folgenden fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerz/Körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Die EQ-5D VAS erfasst den selbst eingeschätzten Gesundheitszustand des Befragten auf einer vertikalen, visuellen Analogskala. Der Punktwert der EQ-5D VAS entspricht einem ganzzahligen Wert zwischen 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) und 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) gemäß der Kennzeichnung durch den Patienten auf der VAS. Mehrdeutige Antworten (z. B. zwei Markierungen auf der Skala durch einen Patienten) sollten als fehlende Werte behandelt werden.</p> <p>Die Messungen wurden am Tag 1 jedes Behandlungszyklus und bei der EOT-Visite erhoben. Die Analysen im Zeitverlauf umfassten die Zeit bis zur EOT-Visite.</p> <p><u>Auswertungen</u></p> <p>Die EQ-5D VAS wurde gemäß Dossiervorlage ausgewertet als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung um mindestens das Responsekriterium in Höhe von 15 Punkten. Ergänzend wird die mittlere Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM für die EQ-5D VAS angegeben (siehe Anhang 4-G.3).</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten ohne Verschlechterung wurden zum Datum der letzten PRO-Erhebung zensiert. Die Anzahl der zum Tag 1 zensierten Patienten ist Anhang 4-G.7 zu entnehmen (siehe diesbezüglich auch [51]).</p> <p><u>Auswertungspopulation</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf allen Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden (PFS-FAS, siehe Tabelle 4-14).</p>
EOT: End of treatment; EQ-5D-5L: EuroQol 5-Dimensions 5-Level; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PRO: Patient Reported Outcomes; 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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISION	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
EQ-5D: EuroQol 5-Dimensions; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set. Unter Berücksichtigung derjenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erhebung am Leben waren, betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen unter 70 %. Das ITT-Prinzip ist somit nicht adäquat umgesetzt. Bei Betrachtung der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie eingeschlossenen Patienten betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen über 70 %. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns und der geringen Rücklaufquoten für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

*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.*

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

Unter Berücksichtigung derjenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erhebung am Leben waren, betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen unter 70 % (siehe Tabelle 4-58). Bei Betrachtung der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie eingeschlossenen Patienten betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen über 70 %.

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten des EQ-5D VAS Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoc nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoc nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoc nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoc nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Studienbeginn	351/385 (91,2)	185/196 (94,4)	351/385 (91,2)	185/196 (94,4)
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	322/385 (83,6)	125/196 (63,8)	322/385 (83,6)	125/196 (63,8)
Zyklus 2	335/380 (88,2)	102/191 (53,4)	335/349 (96)	102/115 (88,7)
Zyklus 3	295/378 (78)	55/189 (29,1)	295/308 (95,8)	55/61 (90,2)
Zyklus 4	242/375 (64,5)	32/187 (17,1)	242/252 (96)	32/36 (88,9)
Zyklus 5	197/373 (52,8)	21/187 (11,2)	197/208 (94,7)	21/24 (87,5)
Zyklus 6	170/367 (46,3)	13/186 (7)	170/182 (93,4)	13/14 (92,9)
Zyklus 7	127/367 (34,6)	11/186 (5,9)	127/145 (87,6)	11/11 (100)
Zyklus 8	86/365 (23,6)	5/186 (2,7)	86/104 (82,7)	5/7 (71,4)
Zyklus 9	56/362 (15,5)	6/186 (3,2)	56/65 (86,2)	6/6 (100)
Zyklus 10	33/362 (9,1)	2/186 (1,1)	33/43 (76,7)	2/2 (100)
Zyklus 11	12/362 (3,3)	1/186 (0,5)	12/14 (85,7)	1/1 (100)
Zyklus 12	4/362 (1,1)	-	4/4 (100)	-
Zyklus 13	1/362 (0,3)	-	1/1 (100)	-

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

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Behandlungsende	177/362 (48,9)	87/186 (46,8)	177/322 (55)	87/182 (47,8)
<p>Für beide Behandlungsarme betrug die Zyklusdauer für die Zyklen 1-6 sechs Wochen und für Zyklus 7 und darüber hinaus 12 Wochen. Ab Zyklus 7 sollten alle Patienten aus beiden Behandlungsarmen nur noch BSC/BSoC erhalten. Es waren maximal 6 Zyklen <sup>(177Lu)</sup>-Lutetiumvipivotidtraxetan erlaubt (weitere Details siehe Tabelle 4-13).</p> <p>a: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist</p> <p>b: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt war verfügbar, solange der Patient in der Studie eingeschlossen ist</p> <p><sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; EQ-5D: EuroQol 5-Dimensions; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</p>				

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (PFS-FAS)

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS	<sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EQ-5D VAS (15 Punkte <sup>a</sup> )	322	134 (41,6)	13,96 [n.e.; n.e.]	125	57 (45,6)	5,75 [3,45; 6,37]	0,49 [0,36; 0,68]; <0,001
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 a: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage <sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; EQ-5D: EuroQol 5-Dimensions; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten; n.e.: nicht erreicht/nicht schätzbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala							

Für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (15 Punkte) zeigte sich in der Studie VISION ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (<sup>177</sup>Lu)Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,49 [0,36; 0,68]; <0,001) (Tabelle 4-59).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

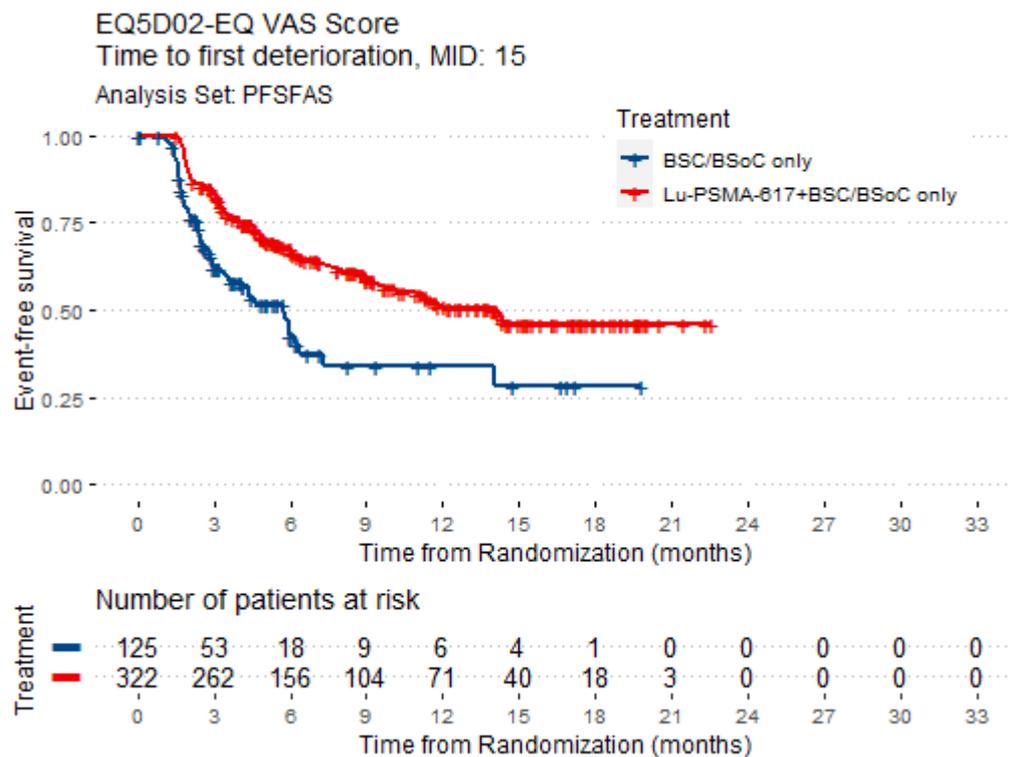


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (15 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

#### 4.3.1.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels 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 4-60: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P

Studie	Operationalisierung																																
VISION	<p><u>Beschreibung des FACT-P</u></p> <p>Die Auswertung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte anhand des FACT-P Fragebogens in der Version 4.</p> <p>Der FACT-P ist ein validierter, multidimensionaler Patientenfragebogen, der aus insgesamt 5 Domänen besteht. Die ersten vier Domänen sind körperliches (PWB), familiäres/soziales (SFWB), emotionales (EWB) Wohlbefinden und Funktionalität (FWB), umfassen insgesamt 27 Kernfragen und ergeben zusammengenommen den FACT-G Fragebogen (Functional Assessment of Cancer Therapy – General). Deren Summe der vergebenen Punkte die Gesamtpunktzahl für den FACT-G ergibt. Die fünfte Domäne, die Prostatakarzinom-Subskala (PCS), besteht aus 12 Fragen zu krankheitsspezifischen Symptomen und richtet sich speziell an Prostatakarzinom Patienten. Die Summe der vergebenen Punkte aller fünf Domänen ergibt die Gesamtpunktzahl für den FACT-P. Der Trial Outcome Index ergibt sich aus der Summe der PWB-, SFWB- und PCS-Subskala.</p> <p>Der FAPSI-8 ist ein validiertes symptomorientiertes Instrument mit den von Ärzten aus den Fragen des FACT-P identifizierten fünf wichtigsten Symptomen/Bedenken bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Der FAPSI-8 besteht aus 8 Fragen verteilt auf 5 Symptome/Bedenken: Schmerzen (3 Fragen), Müdigkeit, Gewichtsverlust, Harnbeschwerden (2 Fragen) und die Besorgnis über eine Verschlechterung des Zustands [34].</p> <p>Die Messungen wurden an Tag 1 jedes Behandlungszykluses und bei der EOT-Visite erhoben. Die Analysen im Zeitverlauf umfassten die Zeit bis zur EOT-Visite.</p> <p><u>Auswertungen</u></p> <p>Die in nachfolgender Tabelle dargestellten (Sub-)Skalen wurden ausgewertet als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung um das angegebene Responsekriterium.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">(Sub-)Skalen</th> <th colspan="2">Analysiertes Responsekriterium</th> </tr> <tr> <th>Prädefiniertes Responsekriterium</th> <th>post hoc definiertes Responsekriterium<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FACT-G</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 9</math> Punkte</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 16,2</math> Punkte</td> </tr> <tr> <td>TOI</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 9</math> Punkte</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 15,6</math> Punkte</td> </tr> <tr> <td>FACT-P</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 23,4</math> Punkte</td> </tr> <tr> <td>PWB</td> <td>-</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 4,2</math> Punkte</td> </tr> <tr> <td>SFWB</td> <td>-</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 4,2</math> Punkte</td> </tr> <tr> <td>EWB</td> <td>-</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 3,6</math> Punkte</td> </tr> <tr> <td>FWB</td> <td>-</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 4,2</math> Punkte</td> </tr> <tr> <td>PCS</td> <td>-</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 7,2</math> Punkte</td> </tr> <tr> <td>FAPSI-8</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 3</math> Punkte</td> <td>Verschlechterung um <math>\geq 4,8</math> Punkte</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Prädefiniertes Responsekriterium [6]  b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage</p> <p>Ergänzend wird die mittlere Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM für die oben genannten (Sub-)Skalen des FACT-P angegeben (siehe Anhang 4-G.3).</p>	(Sub-)Skalen	Analysiertes Responsekriterium		Prädefiniertes Responsekriterium	post hoc definiertes Responsekriterium <sup>b</sup>	FACT-G	Verschlechterung um $\geq 9$ Punkte	Verschlechterung um $\geq 16,2$ Punkte	TOI	Verschlechterung um $\geq 9$ Punkte	Verschlechterung um $\geq 15,6$ Punkte	FACT-P	Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte	Verschlechterung um $\geq 23,4$ Punkte	PWB	-	Verschlechterung um $\geq 4,2$ Punkte	SFWB	-	Verschlechterung um $\geq 4,2$ Punkte	EWB	-	Verschlechterung um $\geq 3,6$ Punkte	FWB	-	Verschlechterung um $\geq 4,2$ Punkte	PCS	-	Verschlechterung um $\geq 7,2$ Punkte	FAPSI-8	Verschlechterung um $\geq 3$ Punkte	Verschlechterung um $\geq 4,8$ Punkte
(Sub-)Skalen	Analysiertes Responsekriterium																																
	Prädefiniertes Responsekriterium	post hoc definiertes Responsekriterium <sup>b</sup>																															
FACT-G	Verschlechterung um $\geq 9$ Punkte	Verschlechterung um $\geq 16,2$ Punkte																															
TOI	Verschlechterung um $\geq 9$ Punkte	Verschlechterung um $\geq 15,6$ Punkte																															
FACT-P	Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte	Verschlechterung um $\geq 23,4$ Punkte																															
PWB	-	Verschlechterung um $\geq 4,2$ Punkte																															
SFWB	-	Verschlechterung um $\geq 4,2$ Punkte																															
EWB	-	Verschlechterung um $\geq 3,6$ Punkte																															
FWB	-	Verschlechterung um $\geq 4,2$ Punkte																															
PCS	-	Verschlechterung um $\geq 7,2$ Punkte																															
FAPSI-8	Verschlechterung um $\geq 3$ Punkte	Verschlechterung um $\geq 4,8$ Punkte																															

Studie	Operationalisierung
	<u>Zensierung</u> Patienten ohne Verschlechterung wurden zum Datum der letzten PRO-Erhebung zensiert. Die Anzahl der zum Tag 1 zensierten Patienten ist Anhang 4-G.7 zu entnehmen (siehe diesbezüglich auch [51]). <u>Auswertungspopulation</u> Die Auswertung erfolgte basierend auf allen Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden (PFS-FAS, siehe Tabelle 4-14).
EOT: End of treatment; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAPSI-8: FACT Advanced Prostate Symptom Index – 8 Items; FWB: Funktionales Wohlbefinden; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PCS: Prostatakarzinom-Subskala; PRO: Patient Reported Outcomes; PWB: Physisches Wohlbefinden; SFWB: Soziales/ Familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index	

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels 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
VISION	niedrig	nein	nein	ja	ja	Hoch
FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set. Unter Berücksichtigung derjenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erhebung am Leben waren, betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen unter 70 %. Das ITT-Prinzip ist somit nicht adäquat umgesetzt. Bei Betrachtung der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie eingeschlossen Patienten betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen über 70 %. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns und der geringen Rücklaufquoten für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

*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.*

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

Unter Berücksichtigung derjenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erhebung am Leben waren, betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen unter 70 % (siehe Tabelle 4-62, Tabelle 4-63, Tabelle 4-64, Tabelle 4-65, Tabelle 4-66, Tabelle 4-67, Tabelle 4-68, Tabelle 4-69, Tabelle 4-70). Bei Betrachtung der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie eingeschlossenen Patienten betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen über 70 %.

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten des FACT-G Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177)Lu</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177)Lu</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Studienbeginn	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)
Zyklus 2	334/380 (87,9)	102/191 (53,4)	334/349 (95,7)	102/115 (88,7)
Zyklus 3	292/378 (77,2)	55/189 (29,1)	292/308 (94,8)	55/61 (90,2)
Zyklus 4	243/375 (64,8)	32/187 (17,1)	243/252 (96,4)	32/36 (88,9)
Zyklus 5	198/373 (53,1)	21/187 (11,2)	198/208 (95,2)	21/24 (87,5)
Zyklus 6	170/367 (46,3)	13/186 (7)	170/182 (93,4)	13/14 (92,9)
Zyklus 7	128/367 (34,9)	11/186 (5,9)	128/145 (88,3)	11/11 (100)
Zyklus 8	88/365 (24,1)	5/186 (2,7)	88/104 (84,6)	5/7 (71,4)
Zyklus 9	56/362 (15,5)	6/186 (3,2)	56/65 (86,2)	6/6 (100)
Zyklus 10	33/362 (9,1)	2/186 (1,1)	33/43 (76,7)	2/2 (100)
Zyklus 11	12/362 (3,3)	1/186 (0,5)	12/14 (85,7)	1/1 (100)
Zyklus 12	4/362 (1,1)	-	4/4 (100)	-

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

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Zyklus 13	1/362 (0,3)	-	1/1 (100)	-
Behandlungsende	175/362 (48,3)	87/186 (46,8)	175/322 (54,3)	87/182 (47,8)
<p>Für beide Behandlungsarme betrug die Zyklusdauer für die Zyklen 1-6 sechs Wochen und für Zyklus 7 und darüber hinaus 12 Wochen. Ab Zyklus 7 sollten alle Patienten aus beiden Behandlungsarmen nur noch BSC/BSoC erhalten. Es waren maximal 6 Zyklen <sup>(177Lu)</sup>Lutetiumvipivotidtraxetan erlaubt (weitere Details siehe Tabelle 4-13).</p> <p>a: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist</p> <p>b: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt war verfügbar, solange der Patient in der Studie eingeschlossen ist</p> <p><sup>177Lu</sup>: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy General; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten des TOI nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Studienbeginn	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)
Zyklus 2	334/380 (87,9)	102/191 (53,4)	334/349 (95,7)	102/115 (88,7)
Zyklus 3	292/378 (77,2)	54/189 (28,6)	292/308 (94,8)	54/61 (88,5)
Zyklus 4	243/375 (64,8)	32/187 (17,1)	243/252 (96,4)	32/36 (88,9)
Zyklus 5	198/373 (53,1)	21/187 (11,2)	198/208 (95,2)	21/24 (87,5)
Zyklus 6	169/367 (46)	13/186 (7)	169/182 (92,9)	13/14 (92,9)
Zyklus 7	128/367 (34,9)	11/186 (5,9)	128/145 (88,3)	11/11 (100)
Zyklus 8	88/365 (24,1)	5/186 (2,7)	88/104 (84,6)	5/7 (71,4)
Zyklus 9	56/362 (15,5)	6/186 (3,2)	56/65 (86,2)	6/6 (100)
Zyklus 10	33/362 (9,1)	2/186 (1,1)	33/43 (76,7)	2/2 (100)
Zyklus 11	12/362 (3,3)	1/186 (0,5)	12/14 (85,7)	1/1 (100)
Zyklus 12	4/362 (1,1)	-	4/4 (100)	-
Zyklus 13	1/362 (0,3)	-	1/1 (100)	-
Behandlungsende	175/362 (48,3)	87/186 (46,8)	175/322 (54,3)	87/182 (47,8)

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

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
<p>Für beide Behandlungsarme betrug die Zyklusdauer für die Zyklen 1-6 sechs Wochen und für Zyklus 7 und darüber hinaus 12 Wochen. Ab Zyklus 7 sollten alle Patienten aus beiden Behandlungsarmen nur noch BSC/BSoC erhalten. Es waren maximal 6 Zyklen <sup>(177Lu)</sup>Lutetiumvipivotidtraxetan erlaubt (weitere Details siehe Tabelle 4-13).</p> <p>a: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist</p> <p>b: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt war verfügbar, solange der Patient in der Studie eingeschlossen ist</p> <p><sup>177Lu</sup>: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TOI: Trial Outcome Index</p>				

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

Tabelle 4-64: Rücklaufquoten des FACT-P Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Studienbeginn	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)
Zyklus 2	334/380 (87,9)	102/191 (53,4)	334/349 (95,7)	102/115 (88,7)
Zyklus 3	292/378 (77,2)	54/189 (28,6)	292/308 (94,8)	54/61 (88,5)
Zyklus 4	243/375 (64,8)	32/187 (17,1)	243/252 (96,4)	32/36 (88,9)
Zyklus 5	198/373 (53,1)	21/187 (11,2)	198/208 (95,2)	21/24 (87,5)
Zyklus 6	169/367 (46)	13/186 (7)	169/182 (92,9)	13/14 (92,9)
Zyklus 7	128/367 (34,9)	11/186 (5,9)	128/145 (88,3)	11/11 (100)
Zyklus 8	88/365 (24,1)	5/186 (2,7)	88/104 (84,6)	5/7 (71,4)
Zyklus 9	56/362 (15,5)	6/186 (3,2)	56/65 (86,2)	6/6 (100)
Zyklus 10	33/362 (9,1)	2/186 (1,1)	33/43 (76,7)	2/2 (100)
Zyklus 11	12/362 (3,3)	1/186 (0,5)	12/14 (85,7)	1/1 (100)
Zyklus 12	4/362 (1,1)	-	4/4 (100)	-
Zyklus 13	1/362 (0,3)	-	1/1 (100)	-
Behandlungsende	175/362 (48,3)	87/186 (46,8)	175/322 (54,3)	87/182 (47,8)

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

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177</sup> Lu)Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177</sup> Lu)Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
<p>Für beide Behandlungsarme betrug die Zyklusdauer für die Zyklen 1-6 sechs Wochen und für Zyklus 7 und darüber hinaus 12 Wochen. Ab Zyklus 7 sollten alle Patienten aus beiden Behandlungsarmen nur noch BSC/BSoC erhalten. Es waren maximal 6 Zyklen <sup>(177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan erlaubt (weitere Details siehe Tabelle 4-13).</p> <p>a: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist</p> <p>b: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt war verfügbar, solange der Patient in der Studie eingeschlossen ist</p> <p><sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

Tabelle 4-65: Rücklaufquoten der Domäne PWB des FACT-P Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Studienbeginn	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)
Zyklus 2	335/380 (88,2)	102/191 (53,4)	335/349 (96)	102/115 (88,7)
Zyklus 3	292/378 (77,2)	55/189 (29,1)	292/308 (94,8)	55/61 (90,2)
Zyklus 4	243/375 (64,8)	32/187 (17,1)	243/252 (96,4)	32/36 (88,9)
Zyklus 5	198/373 (53,1)	21/187 (11,2)	198/208 (95,2)	21/24 (87,5)
Zyklus 6	170/367 (46,3)	13/186 (7)	170/182 (93,4)	13/14 (92,9)
Zyklus 7	128/367 (34,9)	11/186 (5,9)	128/145 (88,3)	11/11 (100)
Zyklus 8	88/365 (24,1)	5/186 (2,7)	88/104 (84,6)	5/7 (71,4)
Zyklus 9	56/362 (15,5)	6/186 (3,2)	56/65 (86,2)	6/6 (100)
Zyklus 10	33/362 (9,1)	2/186 (1,1)	33/43 (76,7)	2/2 (100)
Zyklus 11	12/362 (3,3)	1/186 (0,5)	12/14 (85,7)	1/1 (100)
Zyklus 12	4/362 (1,1)	-	4/4 (100)	-
Zyklus 13	1/362 (0,3)	-	1/1 (100)	-
Behandlungsende	175/362 (48,3)	87/186 (46,8)	175/322 (54,3)	87/182 (47,8)

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

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
<p>Für beide Behandlungsarme betrug die Zyklusdauer für die Zyklen 1-6 sechs Wochen und für Zyklus 7 und darüber hinaus 12 Wochen. Ab Zyklus 7 sollten alle Patienten aus beiden Behandlungsarmen nur noch BSC/BSoC erhalten. Es waren maximal 6 Zyklen <sup>(177Lu)</sup>Lutetiumvipivotidtraxetan erlaubt (weitere Details siehe Tabelle 4-13).</p> <p>a: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist</p> <p>b: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt war verfügbar, solange der Patient in der Studie eingeschlossen ist</p> <p><sup>177Lu</sup>: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAS: Full Analysis Set; PWB: Physisches Wohlbefinden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

Tabelle 4-66: Rücklaufquoten der Domäne SFWB des FACT-P Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Studienbeginn	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)
Zyklus 2	335/380 (88,2)	102/191 (53,4)	335/349 (96)	102/115 (88,7)
Zyklus 3	292/378 (77,2)	55/189 (29,1)	292/308 (94,8)	55/61 (90,2)
Zyklus 4	243/375 (64,8)	32/187 (17,1)	243/252 (96,4)	32/36 (88,9)
Zyklus 5	198/373 (53,1)	21/187 (11,2)	198/208 (95,2)	21/24 (87,5)
Zyklus 6	170/367 (46,3)	13/186 (7)	170/182 (93,4)	13/14 (92,9)
Zyklus 7	128/367 (34,9)	11/186 (5,9)	128/145 (88,3)	11/11 (100)
Zyklus 8	89/365 (24,4)	5/186 (2,7)	89/104 (85,6)	5/7 (71,4)
Zyklus 9	56/362 (15,5)	6/186 (3,2)	56/65 (86,2)	6/6 (100)
Zyklus 10	33/362 (9,1)	2/186 (1,1)	33/43 (76,7)	2/2 (100)
Zyklus 11	12/362 (3,3)	1/186 (0,5)	12/14 (85,7)	1/1 (100)
Zyklus 12	4/362 (1,1)	-	4/4 (100)	-
Zyklus 13	1/362 (0,3)	-	1/1 (100)	-
Behandlungsende	175/362 (48,3)	87/186 (46,8)	175/322 (54,3)	87/182 (47,8)

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

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
<p>Für beide Behandlungsarme betrug die Zyklusdauer für die Zyklen 1-6 sechs Wochen und für Zyklus 7 und darüber hinaus 12 Wochen. Ab Zyklus 7 sollten alle Patienten aus beiden Behandlungsarmen nur noch BSC/BSoC erhalten. Es waren maximal 6 Zyklen <sup>(177Lu)</sup>Lutetiumvipivotidtraxetan erlaubt (weitere Details siehe Tabelle 4-13).</p> <p>a: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist</p> <p>b: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt war verfügbar, solange der Patient in der Studie eingeschlossen ist</p> <p><sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SFWB: Soziales/Familiäres Wohlbefinden</p>				

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

Tabelle 4-67: Rücklaufquoten der Domäne EWB des FACT-P Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Studienbeginn	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)
Zyklus 2	334/380 (87,9)	102/191 (53,4)	334/349 (95,7)	102/115 (88,7)
Zyklus 3	292/378 (77,2)	55/189 (29,1)	292/308 (94,8)	55/61 (90,2)
Zyklus 4	243/375 (64,8)	32/187 (17,1)	243/252 (96,4)	32/36 (88,9)
Zyklus 5	198/373 (53,1)	21/187 (11,2)	198/208 (95,2)	21/24 (87,5)
Zyklus 6	170/367 (46,3)	13/186 (7)	170/182 (93,4)	13/14 (92,9)
Zyklus 7	128/367 (34,9)	11/186 (5,9)	128/145 (88,3)	11/11 (100)
Zyklus 8	89/365 (24,4)	5/186 (2,7)	89/104 (85,6)	5/7 (71,4)
Zyklus 9	56/362 (15,5)	6/186 (3,2)	56/65 (86,2)	6/6 (100)
Zyklus 10	33/362 (9,1)	2/186 (1,1)	33/43 (76,7)	2/2 (100)
Zyklus 11	12/362 (3,3)	1/186 (0,5)	12/14 (85,7)	1/1 (100)
Zyklus 12	4/362 (1,1)	-	4/4 (100)	-
Zyklus 13	1/362 (0,3)	-	1/1 (100)	-
Behandlungsende	175/362 (48,3)	87/186 (46,8)	175/322 (54,3)	87/182 (47,8)

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

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
<p>Für beide Behandlungsarme betrug die Zyklusdauer für die Zyklen 1-6 sechs Wochen und für Zyklus 7 und darüber hinaus 12 Wochen. Ab Zyklus 7 sollten alle Patienten aus beiden Behandlungsarmen nur noch BSC/BSoC erhalten. Es waren maximal 6 Zyklen <sup>(177Lu)</sup>Lutetiumvipivotidtraxetan erlaubt (weitere Details siehe Tabelle 4-13).</p> <p>a: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist</p> <p>b: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt war verfügbar, solange der Patient in der Studie eingeschlossen ist</p> <p><sup>177Lu</sup>: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

Tabelle 4-68: Rücklaufquoten der Domäne FWB des FACT-P Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Studienbeginn	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)
Zyklus 2	334/380 (87,9)	102/191 (53,4)	334/349 (95,7)	102/115 (88,7)
Zyklus 3	292/378 (77,2)	55/189 (29,1)	292/308 (94,8)	55/61 (90,2)
Zyklus 4	243/375 (64,8)	32/187 (17,1)	243/252 (96,4)	32/36 (88,9)
Zyklus 5	198/373 (53,1)	21/187 (11,2)	198/208 (95,2)	21/24 (87,5)
Zyklus 6	170/367 (46,3)	13/186 (7)	170/182 (93,4)	13/14 (92,9)
Zyklus 7	128/367 (34,9)	11/186 (5,9)	128/145 (88,3)	11/11 (100)
Zyklus 8	89/365 (24,4)	5/186 (2,7)	89/104 (85,6)	5/7 (71,4)
Zyklus 9	56/362 (15,5)	6/186 (3,2)	56/65 (86,2)	6/6 (100)
Zyklus 10	33/362 (9,1)	2/186 (1,1)	33/43 (76,7)	2/2 (100)
Zyklus 11	12/362 (3,3)	1/186 (0,5)	12/14 (85,7)	1/1 (100)
Zyklus 12	4/362 (1,1)	-	4/4 (100)	-
Zyklus 13	1/362 (0,3)	-	1/1 (100)	-
Behandlungsende	175/362 (48,3)	87/186 (46,8)	175/322 (54,3)	87/182 (47,8)

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

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
<p>Für beide Behandlungsarme betrug die Zyklusdauer für die Zyklen 1-6 sechs Wochen und für Zyklus 7 und darüber hinaus 12 Wochen. Ab Zyklus 7 sollten alle Patienten aus beiden Behandlungsarmen nur noch BSC/BSoC erhalten. Es waren maximal 6 Zyklen <sup>(177Lu)</sup>Lutetiumvipivotidtraxetan erlaubt (weitere Details siehe Tabelle 4-13).</p> <p>a: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist</p> <p>b: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt war verfügbar, solange der Patient in der Studie eingeschlossen ist</p> <p><sup>177Lu</sup>: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAS: Full Analysis Set; FWB: Funktionales Wohlbefinden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

Tabelle 4-69: Rücklaufquoten der Domäne PCS des FACT-P Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Studienbeginn	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)
Zyklus 2	335/380 (88,2)	102/191 (53,4)	335/349 (96)	102/115 (88,7)
Zyklus 3	292/378 (77,2)	54/189 (28,6)	292/308 (94,8)	54/61 (88,5)
Zyklus 4	243/375 (64,8)	32/187 (17,1)	243/252 (96,4)	32/36 (88,9)
Zyklus 5	198/373 (53,1)	21/187 (11,2)	198/208 (95,2)	21/24 (87,5)
Zyklus 6	169/367 (46)	13/186 (7)	169/182 (92,9)	13/14 (92,9)
Zyklus 7	128/367 (34,9)	11/186 (5,9)	128/145 (88,3)	11/11 (100)
Zyklus 8	89/365 (24,4)	5/186 (2,7)	89/104 (85,6)	5/7 (71,4)
Zyklus 9	56/362 (15,5)	6/186 (3,2)	56/65 (86,2)	6/6 (100)
Zyklus 10	33/362 (9,1)	2/186 (1,1)	33/43 (76,7)	2/2 (100)
Zyklus 11	12/362 (3,3)	1/186 (0,5)	12/14 (85,7)	1/1 (100)
Zyklus 12	4/362 (1,1)	-	4/4 (100)	-
Zyklus 13	1/362 (0,3)	-	1/1 (100)	-
Behandlungsende	175/362 (48,3)	87/186 (46,8)	175/322 (54,3)	87/182 (47,8)

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

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
<p>Für beide Behandlungsarme betrug die Zyklusdauer für die Zyklen 1-6 sechs Wochen und für Zyklus 7 und darüber hinaus 12 Wochen. Ab Zyklus 7 sollten alle Patienten aus beiden Behandlungsarmen nur noch BSC/BSoC erhalten. Es waren maximal 6 Zyklen <sup>(177Lu)</sup>Lutetiumvipivotidtraxetan erlaubt erlaubt (weitere Details siehe Tabelle 4-13).</p> <p>a: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist</p> <p>b: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt war verfügbar, solange der Patient in der Studie eingeschlossen ist</p> <p><sup>177Lu</sup>: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAS: Full Analysis Set; PCS: Prostatakarzinom-Subskala; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

Tabelle 4-70: Rücklaufquoten des FAPSI-8 nach Erhebungszeitpunkt aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Studienbeginn	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)	352/385 (91,4)	186/196 (94,9)
Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)	321/385 (83,4)	125/196 (63,8)
Zyklus 2	335/380 (88,2)	102/191 (53,4)	335/349 (96)	102/115 (88,7)
Zyklus 3	292/378 (77,2)	54/189 (28,6)	292/308 (94,8)	54/61 (88,5)
Zyklus 4	243/375 (64,8)	32/187 (17,1)	243/252 (96,4)	32/36 (88,9)
Zyklus 5	198/373 (53,1)	21/187 (11,2)	198/208 (95,2)	21/24 (87,5)
Zyklus 6	169/367 (46)	13/186 (7)	169/182 (92,9)	13/14 (92,9)
Zyklus 7	128/367 (34,9)	11/186 (5,9)	128/145 (88,3)	11/11 (100)
Zyklus 8	89/365 (24,4)	5/186 (2,7)	89/104 (85,6)	5/7 (71,4)
Zyklus 9	56/362 (15,5)	6/186 (3,2)	56/65 (86,2)	6/6 (100)
Zyklus 10	33/362 (9,1)	2/186 (1,1)	33/43 (76,7)	2/2 (100)
Zyklus 11	12/362 (3,3)	1/186 (0,5)	12/14 (85,7)	1/1 (100)
Zyklus 12	4/362 (1,1)	-	4/4 (100)	-
Zyklus 13	1/362 (0,3)	-	1/1 (100)	-
Behandlungsende	175/362 (48,3)	87/186 (46,8)	175/322 (54,3)	87/182 (47,8)

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

Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>a</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)		Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit verfügbarer Erhebung <sup>b</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten in %)	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	<sup>(177Lu)</sup> Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
<p>Für beide Behandlungsarme betrug die Zyklusdauer für die Zyklen 1-6 sechs Wochen und für Zyklus 7 und darüber hinaus 12 Wochen. Ab Zyklus 7 sollten alle Patienten aus beiden Behandlungsarmen nur noch BSC/BSoC erhalten. Es waren maximal 6 Zyklen <sup>(177Lu)</sup>Lutetiumvipivotidtraxetan erlaubt (weitere Details siehe Tabelle 4-13).</p> <p>a: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist</p> <p>b: Die Erhebung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt war verfügbar, solange der Patient in der Studie eingeschlossen ist</p> <p><sup>177Lu</sup>: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAPSI-8: FACT Advanced Prostate Symptom Index – 8 Items; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (PFS-FAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	
FACT-G (9 Punkte <sup>a</sup> )	321	153 (47,7)	11,40 [8,48; 14,69]	125	66 (52,8)	4,60 [2,99; 6,05]	0,42 [0,31; 0,57]; <0,001
FACT-G (16,2 Punkte <sup>b</sup> )	321	78 (24,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	125	41 (32,8)	6,21 [n.e.; n.e.]	0,35 [0,24; 0,52]; <0,001
TOI (9 Punkte <sup>a</sup> )	321	156 (48,6)	11,40 [8,54; 14,39]	125	69 (55,2)	3,25 [2,50; 4,60]	0,45 [0,33; 0,60]; <0,001
TOI (15,6 Punkte <sup>b</sup> )	321	92 (28,7)	18,86 [n.e.; n.e.]	125	49 (39,2)	6,05 [n.e.; n.e.]	0,34 [0,24; 0,49]; <0,001
FACT-P (10 Punkte <sup>a</sup> )	321	165 (51,4)	11,24 [7,56; 12,22]	125	72 (57,6)	3,55 [2,50; 5,75]	0,44 [0,33; 0,59]; <0,001
FACT-P (23,4 Punkte <sup>b</sup> )	321	70 (21,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	125	40 (32,0)	6,28 [n.e.; n.e.]	0,31 [0,21; 0,46]; <0,001
PWB (4,2 Punkte <sup>b</sup> )	321	114 (35,5)	18,60 [n.e.; n.e.]	125	53 (42,4)	5,78 [n.e.; n.e.]	0,40 [0,29; 0,56]; <0,001
SFWB (4,2 Punkte <sup>b</sup> )	321	85 (26,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	125	22 (17,6)	13,08 [n.e.; n.e.]	0,81 [0,50; 1,30]; 0,381
EWB (3,6 Punkte <sup>b</sup> )	321	103 (32,1)	20,27 [n.e.; n.e.]	125	41 (32,8)	6,21 [n.e.; n.e.]	0,44 [0,30; 0,64]; <0,001
FWB (4,2 Punkte <sup>b</sup> )	321	125 (38,9)	16,43 [n.e.; n.e.]	125	56 (44,8)	4,60 [3,25; 11,93]	0,44 [0,32; 0,61]; <0,001
PCS (7,2 Punkte <sup>b</sup> )	321	89 (27,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	125	36 (28,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,49 [0,33; 0,73]; <0,001
FAPSI-8 (3 Punkte <sup>a</sup> )	321	148 (46,1)	13,90 [8,90; 14,78]	125	71 (56,8)	2,99 [2,33; 4,57]	0,38 [0,28; 0,51]; <0,001
FAPSI-8 (4,8 Punkte <sup>b</sup> )	321	110 (34,3)	16,76 [n.e.; n.e.]	125	54 (43,2)	5,78 [n.e.; n.e.]	0,37 [0,26; 0,52]; <0,001

Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3  
a: Prädefiniertes Responsekriterium [6]  
b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossievirolage  
<sup>177Lu</sup>: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAPSI-8: FACT Advanced Prostate Symptom Index – 8 Items; FAS: Full Analysis Set; FWB: Funktionales Wohlbefinden; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten; n.e.: nicht erreicht/nicht schätzbar; PCS:

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotidetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotidetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Prostatakarzinom-Subskala; PWB: Physisches Wohlbefinden; SFWB: Soziales/ Familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Es zeigte sich in allen (Sub-)Skalen des FACT-P zu jedem Responsekriterium (mit Ausnahme der Domäne SFWB) ein statistisch signifikanter Vorteil von ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC (Tabelle 4-71).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

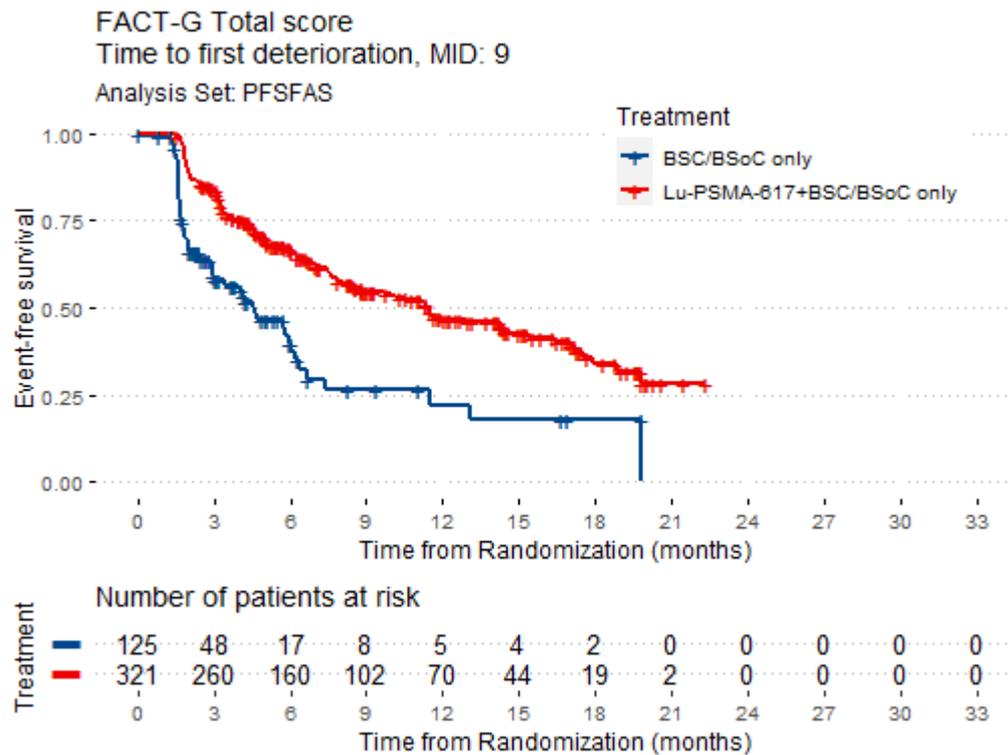


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – FACT-G (9 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

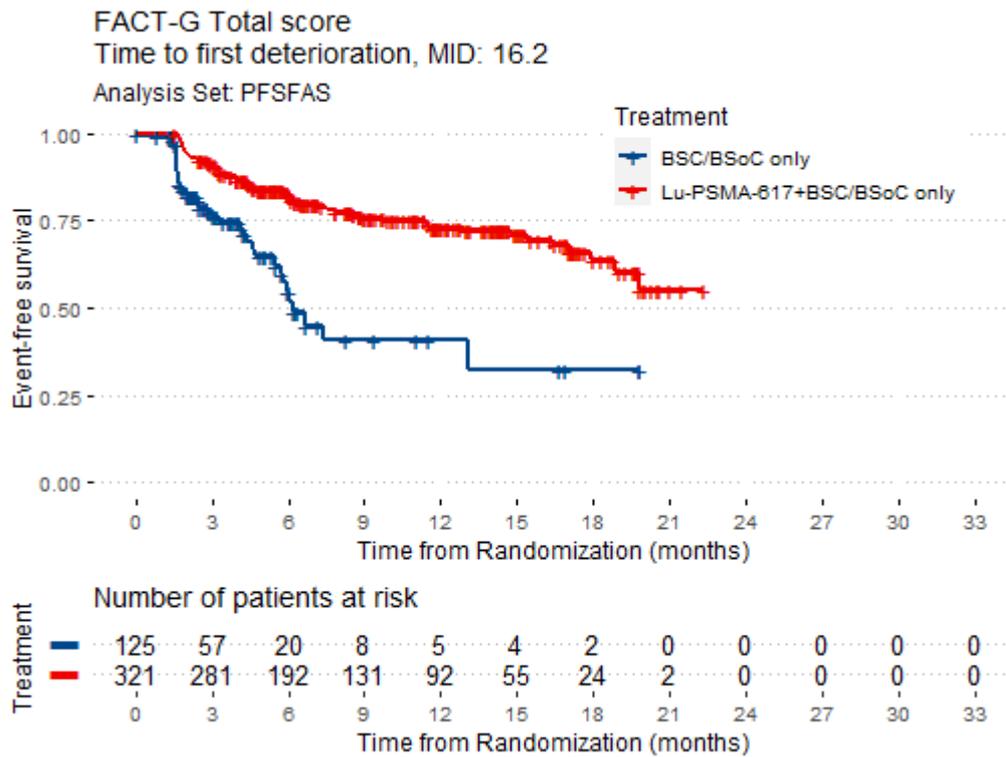


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – FACT-G (16,2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

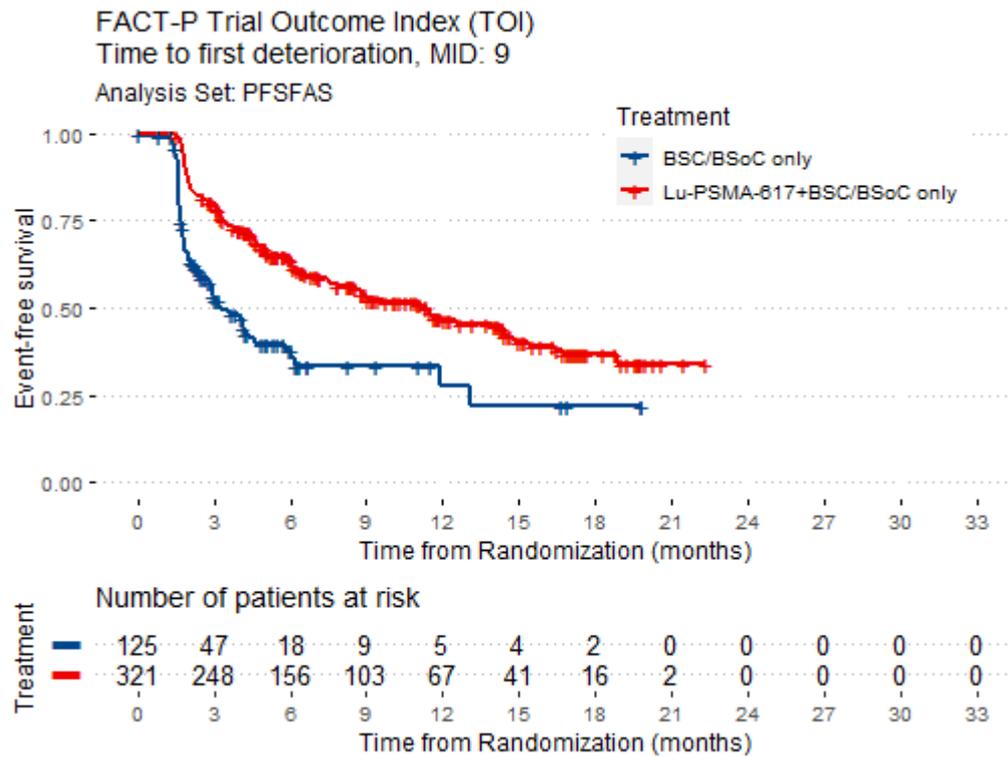


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – TOI (9 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

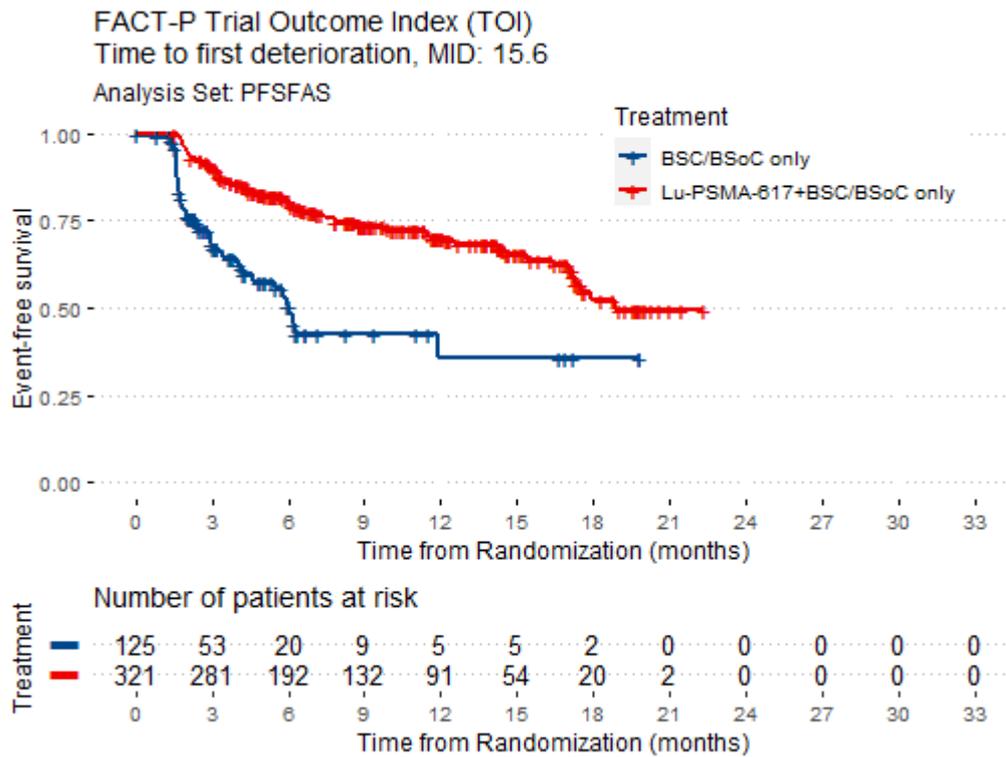


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – TOI (15,6 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

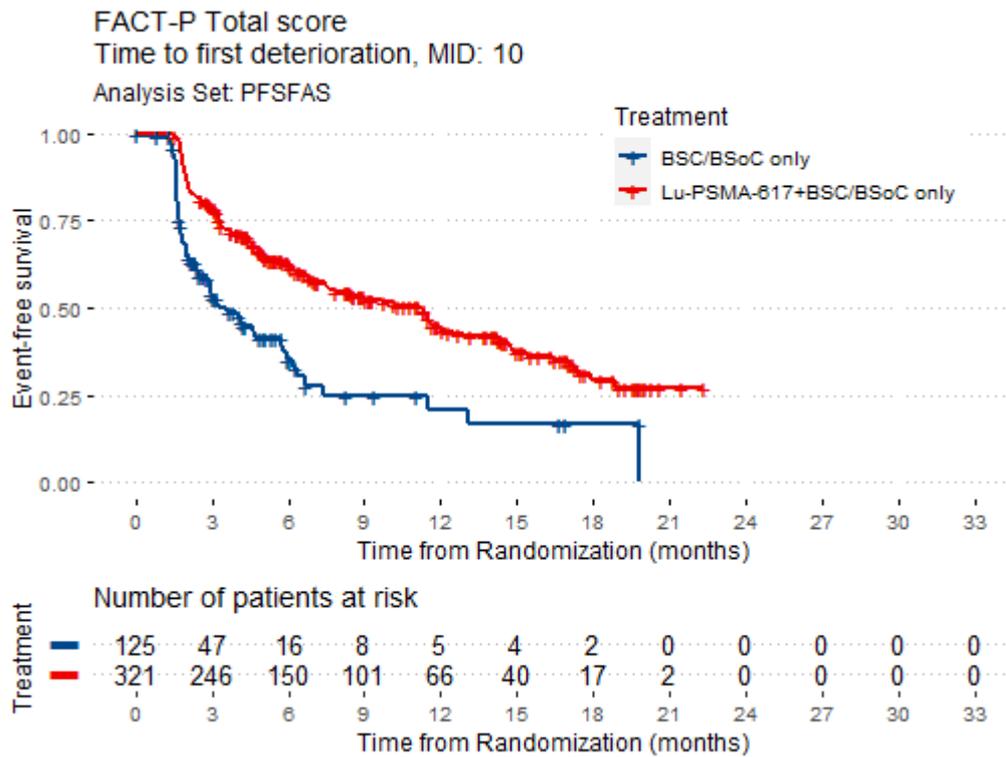


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – FACT-P (10 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

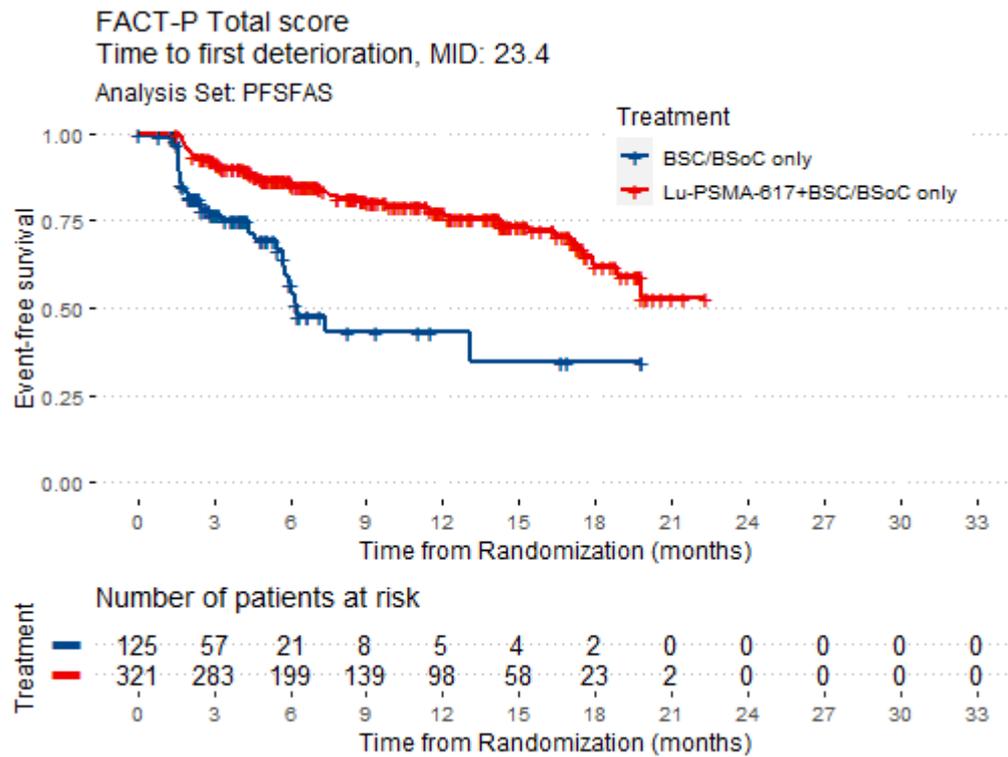


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – FACT-P (23,4 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

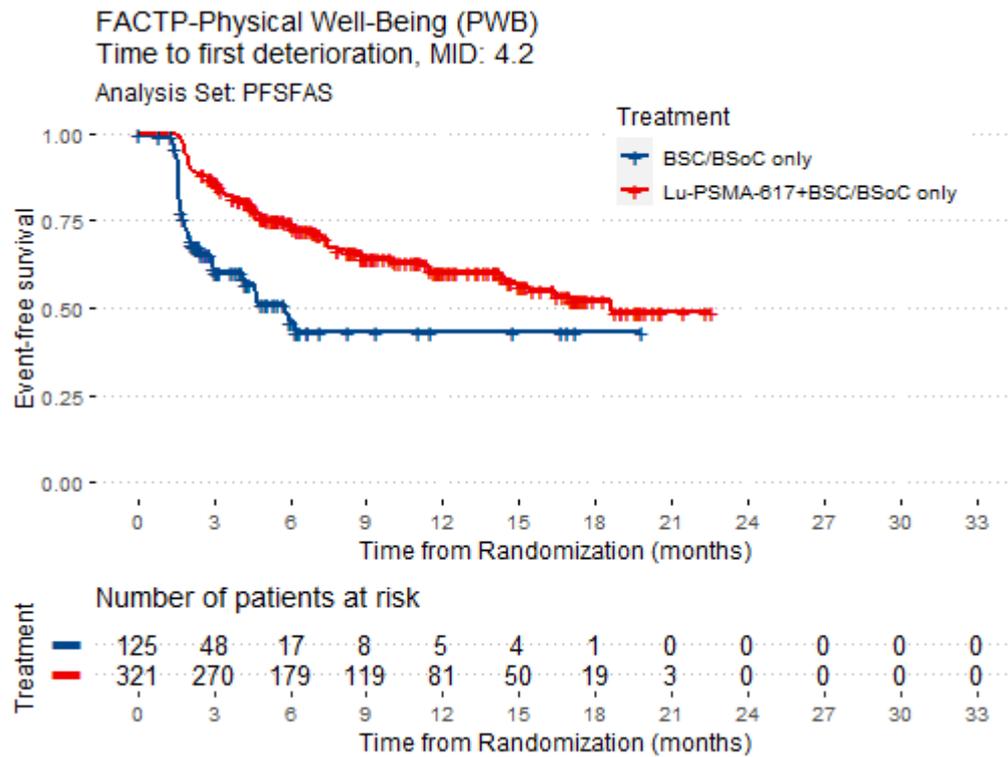


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – PWB (4,2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

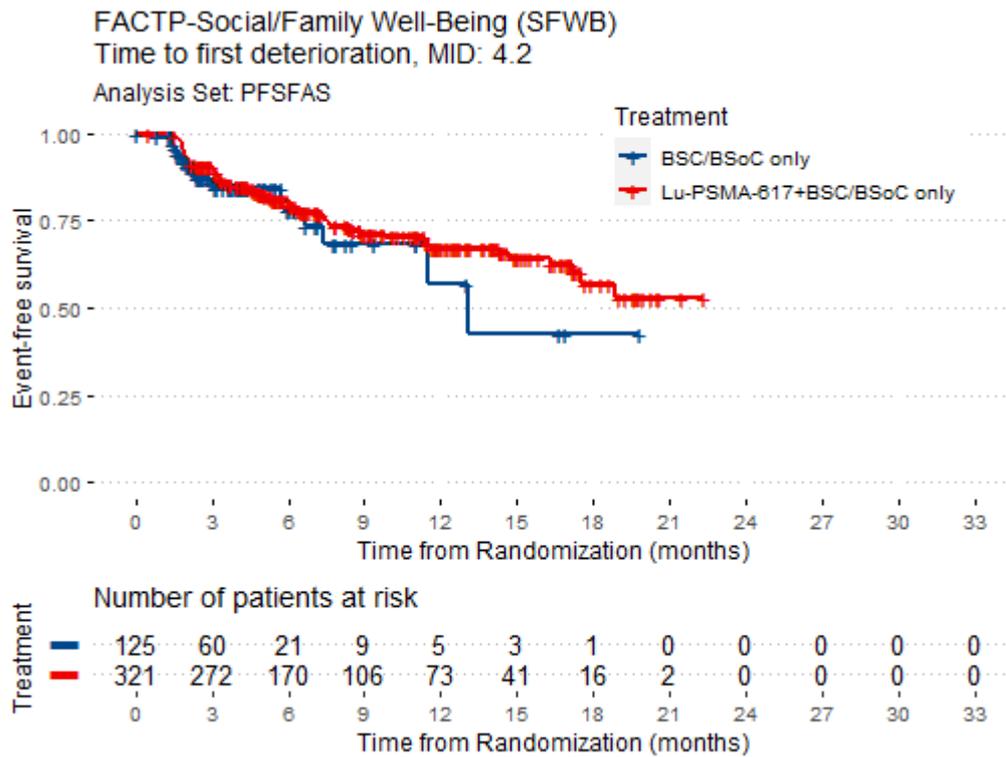


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – SFWB (4,2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

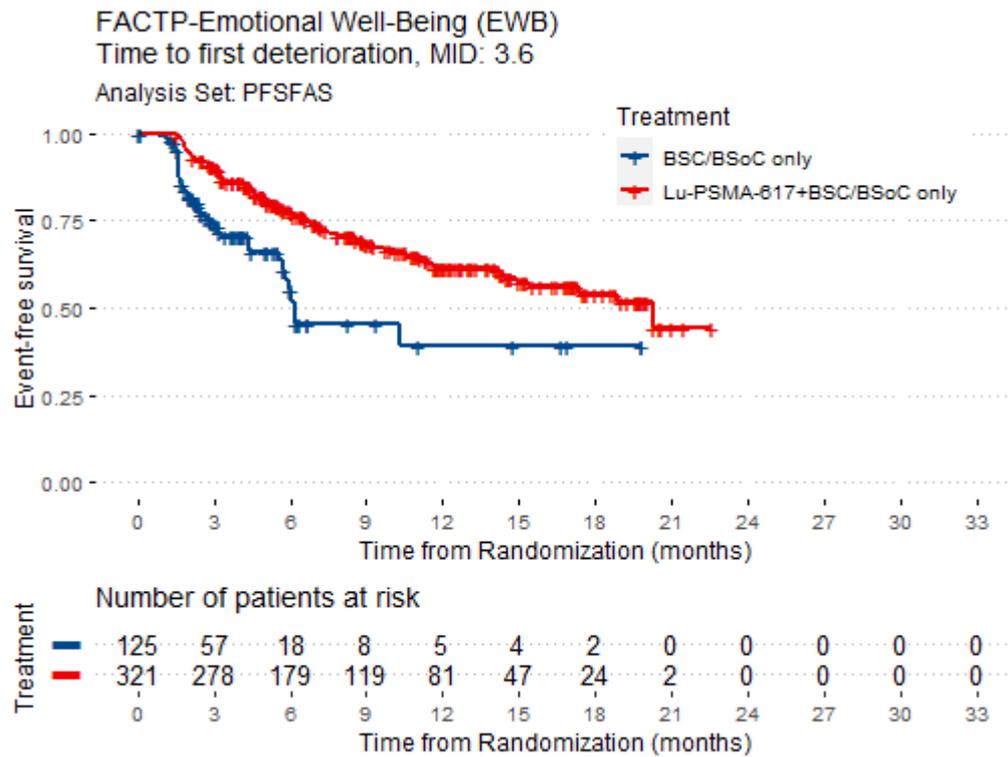


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – EWB (3,6 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

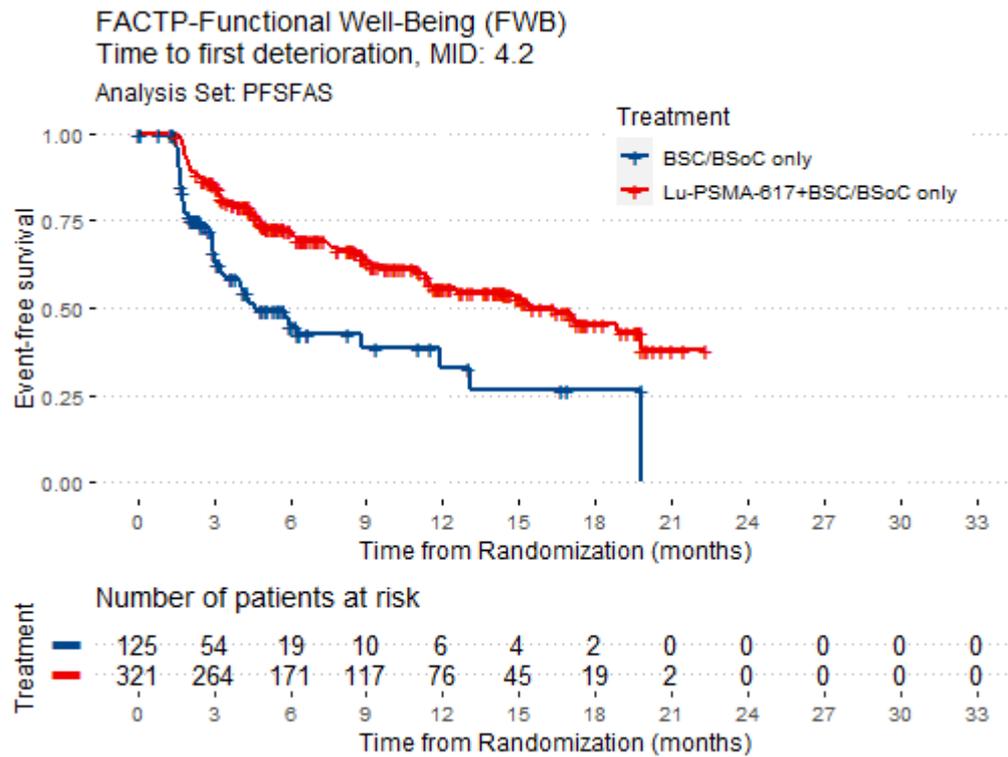


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – FWB (4,2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

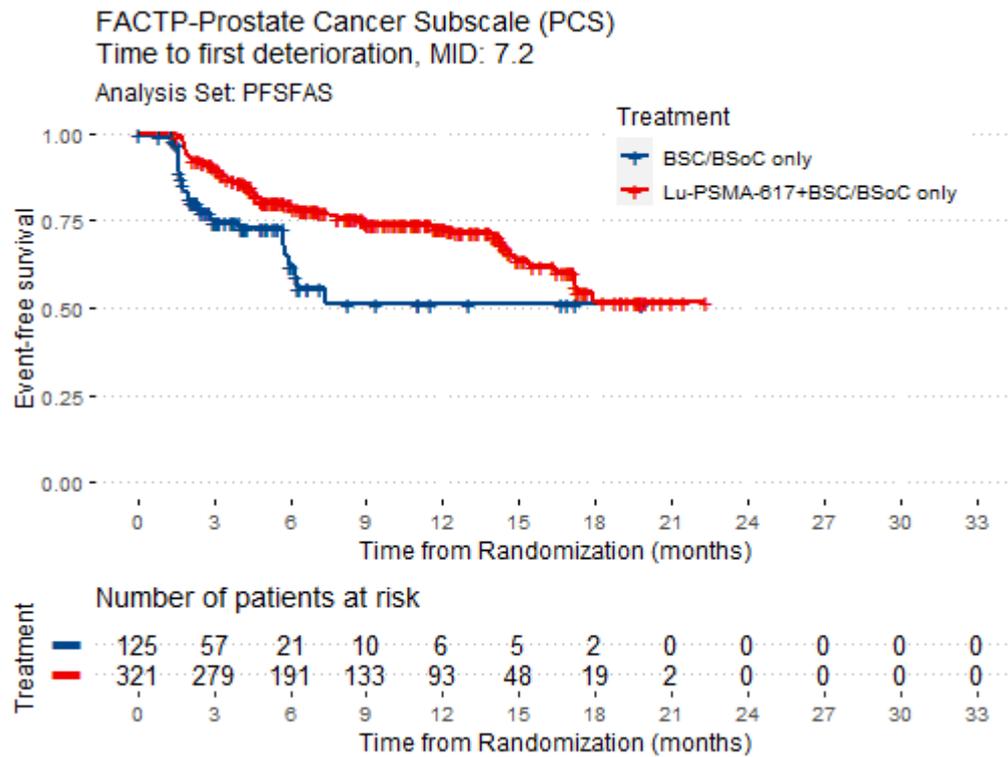


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – PCS (7,2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

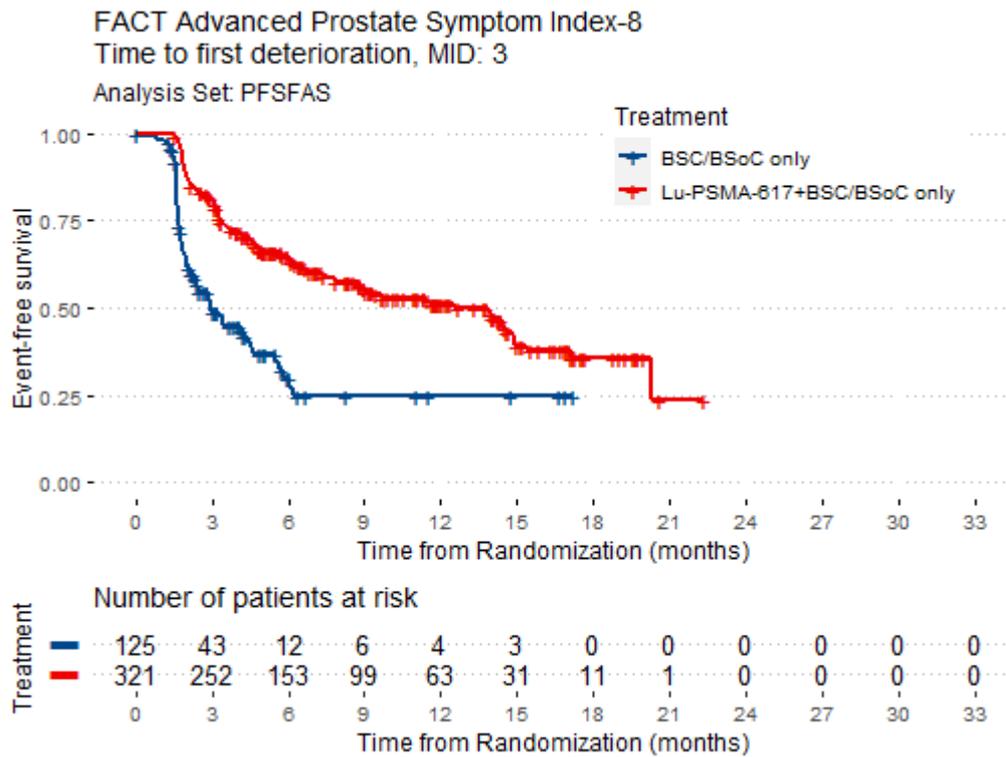


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – FAPSI-8 (3 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

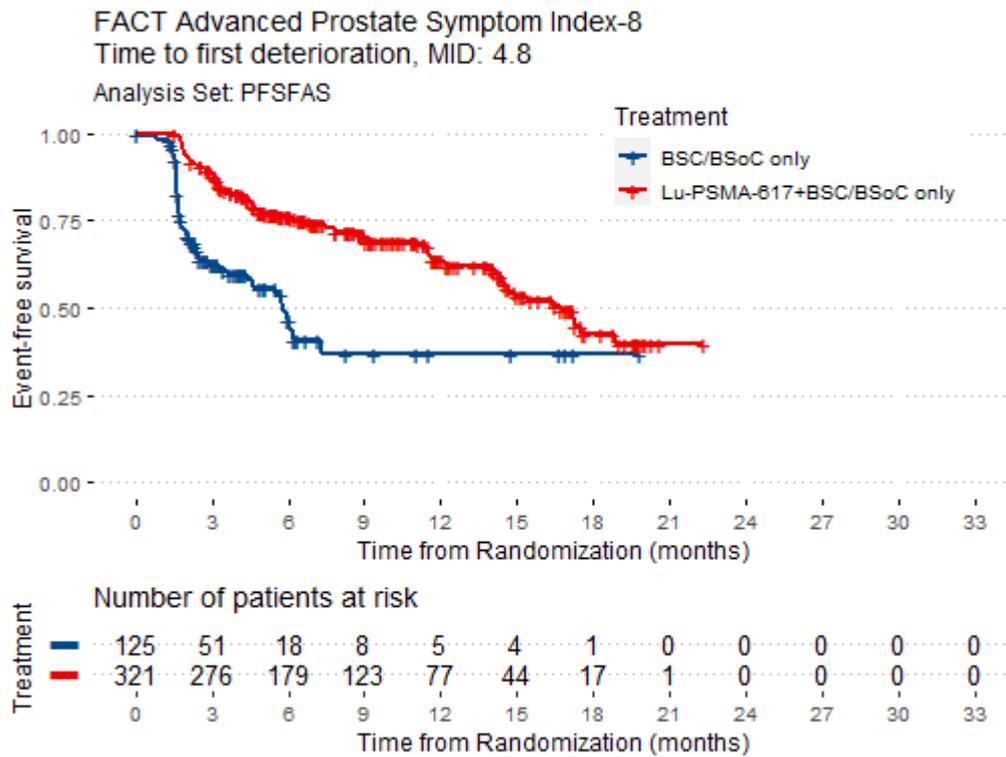


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – FAPSI-8 (4,8 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS)

#### 4.3.1.3.7 Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
VISION	<p><b><u>Erhebung und Darstellung der unerwünschten Ereignisse unter Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der relevante Zeitraum („treatment emergent“) war definiert als der Zeitraum vom Tag der Verabreichung von Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid bis zu 6 Tagen nach dem Tag der Verabreichung von Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid, sofern dieser Zeitraum vor Zyklus 1 Tag 1 lag.</li> <li>• Als „möglicherweise“, „wahrscheinlich“ oder „definitiv“ im Zusammenhang mit Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid gemeldete UE, die nach dem 6-Tage-Fenster, aber vor dem Datum des Beginns der randomisierten Behandlung (Zyklus 1 Tag 1) auftraten, wurden ebenfalls als UE für Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid gewertet. Als nicht im Zusammenhang stehend gemeldete UE, die nach 6 Tagen auftraten, wurden nicht als UE für Gozetotid gewertet und in Listen gekennzeichnet.</li> <li>• Da die Patienten vor der Randomisierung eine Behandlung mit BSC/BSoC beginnen konnten, haben einige Patienten möglicherweise vor oder kurz nach der Verabreichung von Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid mit BSC/BSoC begonnen. Daher könnten die als „möglicherweise“, „wahrscheinlich“ oder „definitiv“ im Zusammenhang mit Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid gemeldeten UE stattdessen entweder mit Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid oder BSC/BSoC zusammenhängen.</li> <li>• Für nicht randomisierte Patienten wurde die Erhebung der UE 6 Tage nach Verabreichung von Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid fortgesetzt.</li> <li>• Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PSMA-11 Safety Analysis Set (siehe Tabelle 4-14).</li> <li>• Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt, analog zum Studienbericht [40], aufgeteilt nach der im Anschluss randomisiert zugeteilten Studienmedikation.</li> <li>• AESI für Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid wurden aufgrund der Ähnlichkeit des Liganden, der mit dem radioaktiven Nuklid verbunden ist, analog zu (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan definiert (siehe unten). Hiervon ausgenommen waren diejenigen AESI, die potenzielle Risiken für ausschließlich (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan darstellen. Die für Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid relevanten AESI waren <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trockener Mund</li> <li>○ Fatigue</li> <li>○ Hepatotoxizität</li> <li>○ Überempfindlichkeit</li> <li>○ Myelosuppression</li> <li>○ Übelkeit und Erbrechen</li> <li>○ QT-Verlängerung</li> <li>○ Auswirkungen auf die Nieren</li> </ul> </li> <li>• Dargestellt werden UE jeglichen Schweregrads, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Schwerwiegende UE. Therapieabbrüche wurde nicht erhoben/ausgewertet, da Gallium-(<sup>68</sup>Ga)-Gozetotid nur einmalig verabreicht wurde</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse unter Gallium-(<sup>68</sup>Ga)Gozetotid nach SOC/PT werden im Anhang 4-G.1 dargestellt</li> </ul>

**Erhebung und Darstellung der unerwünschten Ereignisse unter der randomisierten Studienmedikation****Definition**

Ein UE war definiert als das Auftreten eines unerwünschten Anzeichens, Symptoms oder eines medizinischen Zustands nach Gabe des Prüfprodukts und nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Hierzu gehören auch anormale Laborwerte oder Testergebnisse. Ein UE steht in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels, ein kausaler Zusammenhang muss nicht vorliegen.

UE wurden gemäß MedDRA Version 23.0 dokumentiert und gemäß CTCAE Version 5.0 in Schweregrade von 1-5 eingeteilt.

Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, sofern eines der folgenden Kriterien zutrifft:

- Tödlich oder lebensbedrohlich (Patient war zum Zeitpunkt des Ereignisses vom Tod bedroht)
- Bedarf einer Hospitalisierung oder der Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
- Führt zu andauernder oder bedeutsamer Behinderung/Unfähigkeit
- Kongenitale Anomalie/Geburtsfehler

AESI sind eine Zusammenstellung von UE, für die ein wissenschaftliches und medizinisches Interesse in Bezug auf den Wirkstoff (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan besteht. Die einzelnen AESI basieren auf MedDRA Terms, standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ), High level group terms (HLGTs), High level terms (HLTs) und PTs. Individuell angepasste SMQs (Novartis MedDRA queries, NMQ) kamen ggf. auch zum Einsatz. Die Operationalisierung der einzelnen AESI (Case retrieval strategy, CRS) ist im separaten Anhang 4-G.4 dokumentiert.

Für die vorliegend betrachtete Zusammensetzung der AESI wurde die letzte Version der CRS herangezogen, die auf der Version 23.1 des MedDRA basiert. Als AESI waren folgende Ereignisse definiert:

- Trockener Mund
- Fatigue
- Hepatotoxizität
- Überempfindlichkeit
- Intrakranielle Blutung
- Späte Nierentoxizität
- Medikationsfehler
- Myelosuppression
- Übelkeit und Erbrechen
- QT-Verlängerung
- Radiotoxizität, einschließlich unbeabsichtigter Exposition
- Auswirkungen auf die Nieren
- Reproduktionstoxizität
- Sekundäre Malignome

Die folgenden Operationalisierungen zum Endpunkt UE werden dargestellt:

- UE jeglichen Schweregrads
- Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Schwerwiegende UE
- Therapieabbruch aufgrund UE (definiert als Abbruch entweder von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan oder BSC/BSoC oder als Abbruch beider Komponenten)
- AESI (nach Schweregrad)

Studie	Operationalisierung
	<p>Kaplan-Meier-Kurven zu AESI mit statistisch signifikantem Unterschied werden im Abschnitt 4.3.1.3.7.2.3 präsentiert. Sämtliche Kaplan-Meier-Kurven sind im separaten Anhang 4-H dargestellt.</p> <p>Statistisch signifikante Ergebnisse zu UE nach SOC/PT werden im Hauptteil des Dossiers dargestellt. Vollständige Ergebnisse zu UE nach SOC/PT und deskriptive Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden im Anhang 4-G.2 dargestellt.</p> <p>Weiterhin werden die Auswertungen zu den Gesamtraten der UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten, dargestellt.</p> <p>Die Dokumentation von UE begann mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und endete entweder 30 Tage nach der letzten Dosis von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotiditetraxetan oder nach der Entscheidung über das Ende der BSC/BSoc Behandlung, je nachdem was später eintritt.</p> <p><u>Zensierung</u> Das Zensierungsdatum war das Datum der letzten Studienvisite. Die Anzahl der zum Tag 1 zensierten Patienten ist Anhang 4-G.7 zu entnehmen (siehe diesbezüglich auch [51]).</p> <p><u>Auswertungspopulation</u> Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-FAS Safety Analysis Set (siehe Tabelle 4-14).</p>
	<p><sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; AESI: UE von besonderem Interesse; BSC: Best Supportive Care; BSoc: Best Standard of Care; CRS: Case retrieval strategy; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; HLGts: High level group terms; HLTs: High level terms; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NMQ: Novartis MedDRA Queries; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis</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 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt 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
VISION	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PSMA-11 Safety Analysis Set (Gozetotid) bzw. dem PFS-FAS Safety Analysis Set ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC), daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3.7.1 Unerwünschte Ereignisse unter Gallium-<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid

##### 4.3.1.3.7.1.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (PSMA-11 Safety Analysis Set)

Unerwünschte Ereignisse	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			
	Nicht randomisiert N=172	<sup>177</sup> Lu)Lutetium-vipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280	Gesamt N=1.003
	n (%)			
UE jeglichen Schweregrads	12 (7,0)	79 (14,3)	31 (11,1)	122 (12,2)
Schwerwiegende UE	8 (4,7)	5 (0,9)	3 (1,1)	16 (1,6)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	8 (4,7)	10 (1,8)	3 (1,1)	21 (2,1)
Als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend gemeldet <sup>a</sup>				
UE jeglichen Schweregrads	0	45 (8,2)	10 (3,6)	55 (5,5)
Schwerwiegende UE	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0	4 (0,7)	0	4 (0,4)
Tödliche UE	2 (1,2)	1 (0,2)	0	3 (0,3)

a: Bezüglich des Zusammenhangs erfolgte keine Unterscheidung dahingehend, ob die UE unter Gallium-<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid oder BSC/BSoC auftraten (siehe Tabelle 4-72).

<sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten; n.e.: nicht erreicht/nicht schätzbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis

Nach Verabreichung von Gallium-<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid traten bei 12,2% der Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Schwerwiegend und schwere UE traten lediglich bei 1,6% bzw. 2,1% der Patienten auf. Insgesamt ereigneten sich 3 Todesfälle. Bei diesen Todesfällen handelte es sich um einen Herz-Kreislauf-Stillstand, eine linksventrikuläre Dysfunktion und ein subdurales Hämatom. Keines dieser Ereignisse wurde als mit der Behandlung in Zusammenhang stehend bewertet.

**4.3.1.3.7.1.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Endpunkte Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PSMA-11 Safety Analysis Set)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetium-vipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280	Gesamt (N=1.003)
n (%)				
<b>Fatigue</b>				
Jeglicher Schweregrad	2 (1,2)	16 (2,9)	4 (1,4)	22 (2,2)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (0,6)	0	0	1 (0,1)
Schwerwiegend	0	0	0	0
<b>Myelosuppression</b>				
Jeglicher Schweregrad	2 (1,2)	14 (2,5)	1 (0,4)	17 (1,7)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (0,6)	2 (0,4)	0	3 (0,3)
Schwerwiegend	1 (0,6)	0	0	1 (0,1)
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>				
Jeglicher Schweregrad	2 (1,2)	10 (1,8)	1 (0,4)	13 (1,3)
CTCAE-Grad ≥ 3	0	0	0	0
Schwerwiegend	0	0	0	0
<b>Hepatotoxizität</b>				
Jeglicher Schweregrad	2 (1,2)	2 (0,4)	2 (0,7)	6 (0,6)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (0,6)	0	0	1 (0,1)
Schwerwiegend	1 (0,6)	0	0	1 (0,1)
<b>Trockener Mund</b>				
Jeglicher Schweregrad	0	4 (0,7)	0	4 (0,4)
CTCAE-Grad ≥ 3	0	0	0	0
Schwerwiegend	0	0	0	0
<b>Überempfindlichkeit</b>				
Jeglicher Schweregrad	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)
CTCAE-Grad ≥ 3	0	0	0	0
Schwerwiegend	0	0	0	0
<b>QT-Verlängerung</b>				
Jeglicher Schweregrad	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)
CTCAE-Grad ≥ 3	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Schwerwiegend	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetium-vipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC N=551	BSC/BSoC N=280	Gesamt (N=1.003)
	n (%)			
<b>Auswirkungen auf die Nieren</b>				
Jeglicher Schweregrad	0	0	1 (0,4)	1 (0,1)
CTCAE-Grad ≥ 3	0	0	1 (0,4)	1 (0,1)
Schwerwiegend	0	0	1 (0,4)	1 (0,1)
<small><sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten; n.e.: nicht erreicht/nicht schätzbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis</small>				

#### 4.3.1.3.7.1.3 Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT

Unerwünschte Ereignisse unter Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid nach SOC/PT werden im Anhang 4-G.1 dargestellt

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

**4.3.1.3.7.2 Unerwünschte Ereignisse unter (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC bzw. BSC/BSoC****4.3.1.3.7.2.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse**

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation – Zeit bis zum ersten Auftreten (PFS-FAS Safety Analysis Set)

Unerwünschte Ereignisse	<sup>(177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	
UE jeglichen Schweregrads	366	361 (98,6)	0,69 [0,66; 0,76]	167	143 (85,6)	0,72 [0,53; 0,92]	0,97 [0,80; 1,18]; 0,778
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	366	191 (52,2)	7,98 [6,57; 11,17]	167	64 (38,3)	5,59 [3,94; 10,48]	0,74 [0,55; 0,98]; 0,038
Schwerwiegende UE	366	136 (37,2)	16,53 [n.e.; n.e.]	167	48 (28,7)	13,34 [n.e.; n.e.]	0,61 [0,43; 0,86]; 0,004
Therapieabbruch beider Komponenten ( <sup>(177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan und BSC/BSoC) aufgrund UE	366	13 (3,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	14 (8,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,19 [0,09; 0,42]; <0,001
Therapieabbruch entweder von ( <sup>(177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan oder BSC/BSoC aufgrund UE	366	63 (17,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	14 (8,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,98 [0,54; 1,77]; 0,940

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

Unerwünschte Ereignisse	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. <sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten; n.e.: nicht erreicht/nicht schätzbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten des UE zeigte sich für jegliches UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC und BSC/BSoC (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,97 [0,80; 1,18]; 0,778).

Für UE Grad  $\geq 3$  zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,74 [0,55; 0,98]; 0,038).

Für schwerwiegende UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,61 [0,43; 0,86]; 0,004).

Für Therapieabbruch beider Komponenten ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan und BSC/BSoC) aufgrund UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,19 [0,09; 0,42]; <0,001).

Für Therapieabbruch entweder von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan oder BSC/BSoC aufgrund UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,98 [0,54; 1,77]; 0,940).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

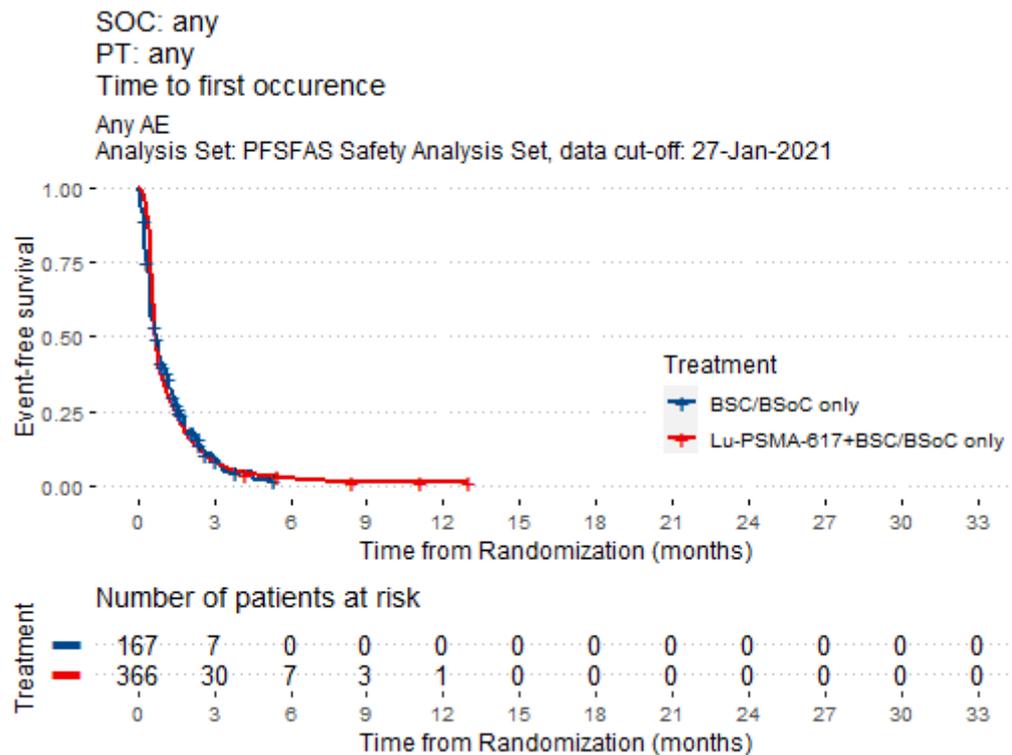


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UE jeglichen Schweregrads aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set)

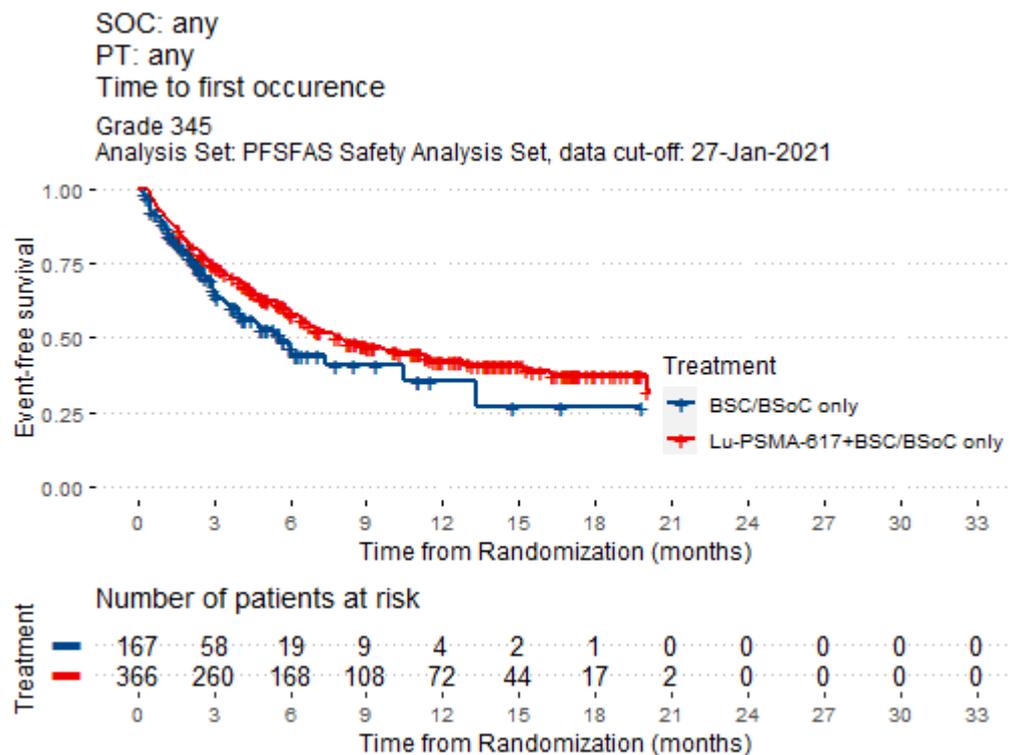


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set)

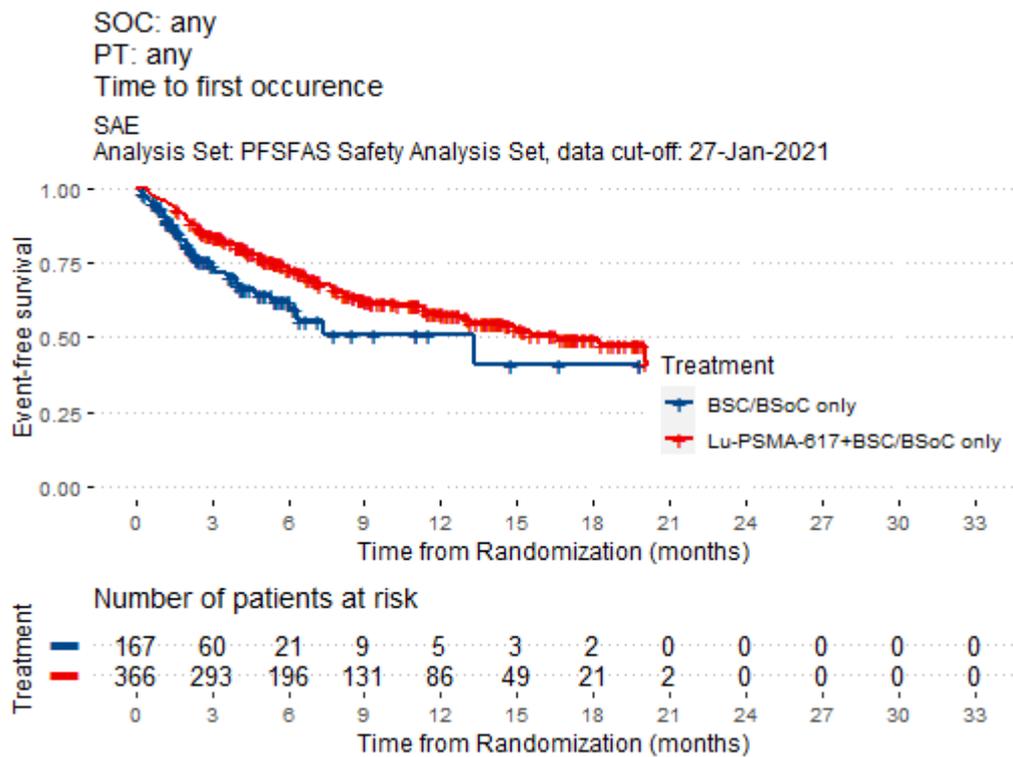


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwerwiegende UE aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set)

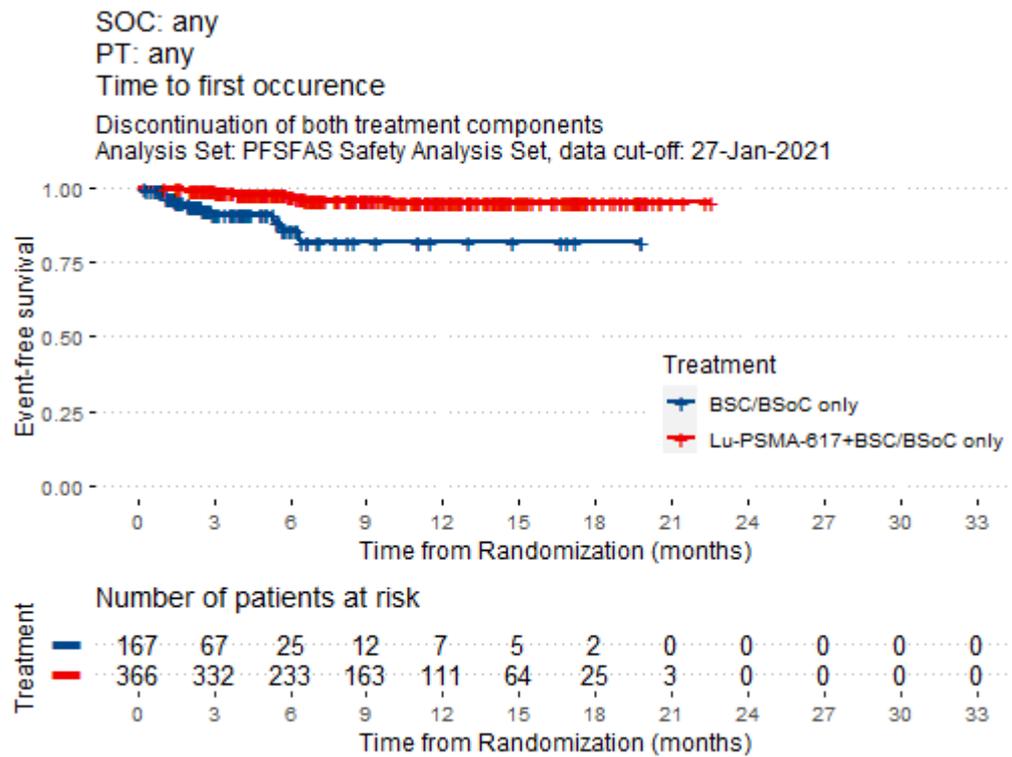


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation - Therapieabbruch beider Komponenten ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat und BSC/BSoC) aufgrund UE (PFS-FAS Safety Analysis Set)

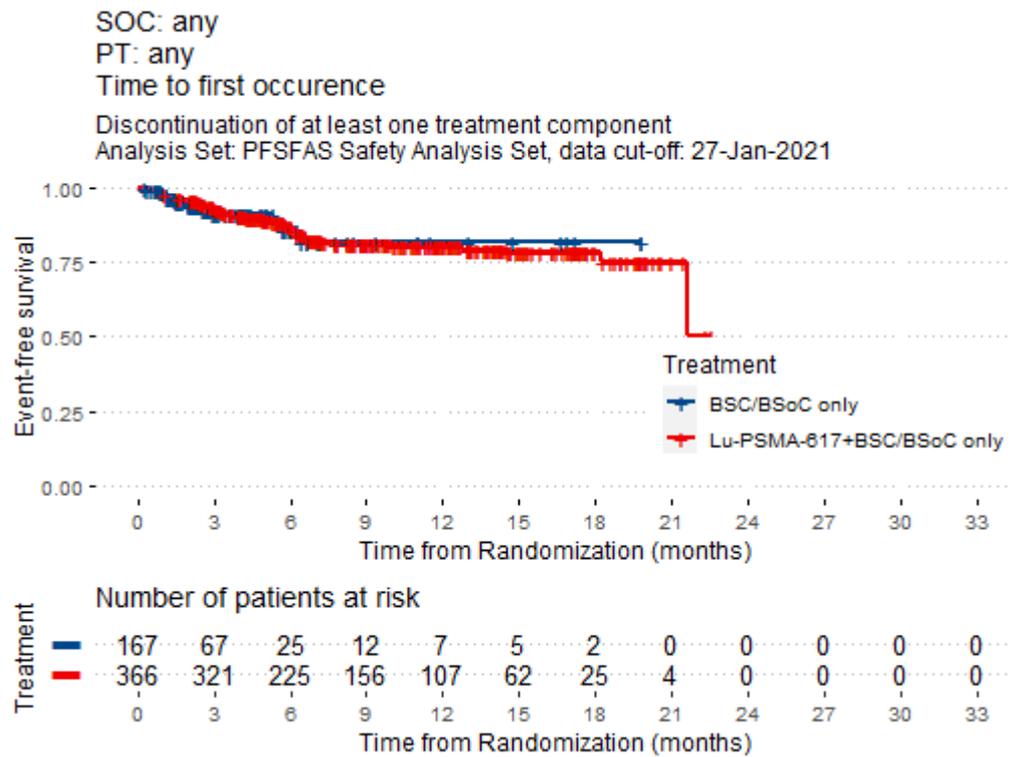


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation - Therapieabbruch entweder von (<sup>177</sup>Lu)Lutetium-vipivotidtraxetan oder BSC/BSoC aufgrund UE (PFS-FAS Safety Analysis Set)

**4.3.1.3.7.2.2 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten**

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten, aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation – Zeit bis zum ersten Auftreten (PFS-FAS Safety Analysis Set)

Unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten	<sup>(177)</sup> Lu)Lutetiumvipivotidetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177)</sup> Lu)Lutetiumvipivotidetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
UE jeglichen Schweregrads	366	361 (98,6)	0,69 [0,66; 0,76]	167	143 (85,6)	0,72 [0,53; 0,92]	0,97 [0,80; 1,18]; 0,778
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	366	187 (51,1)	8,08 [6,77; 11,50]	167	59 (35,3)	6,05 [n.e.; n.e.]	0,79 [0,58; 1,07]; 0,121
Schwerwiegende UE	366	129 (35,2)	18,20 [n.e.; n.e.]	167	44 (26,3)	13,34 [n.e.; n.e.]	0,64 [0,45; 0,91]; 0,013
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 <sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten; n.e.: nicht erreicht/nicht schätzbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten des UE, ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten, zeigte sich für jegliches UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC und BSC/BSoC (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,97 [0,80; 1,18]; 0,778).

Für UE Grad  $\geq 3$  zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,79 [0,58; 1,07]; 0,121).

Für schwerwiegende UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,64 [0,45; 0,91]; 0,013).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

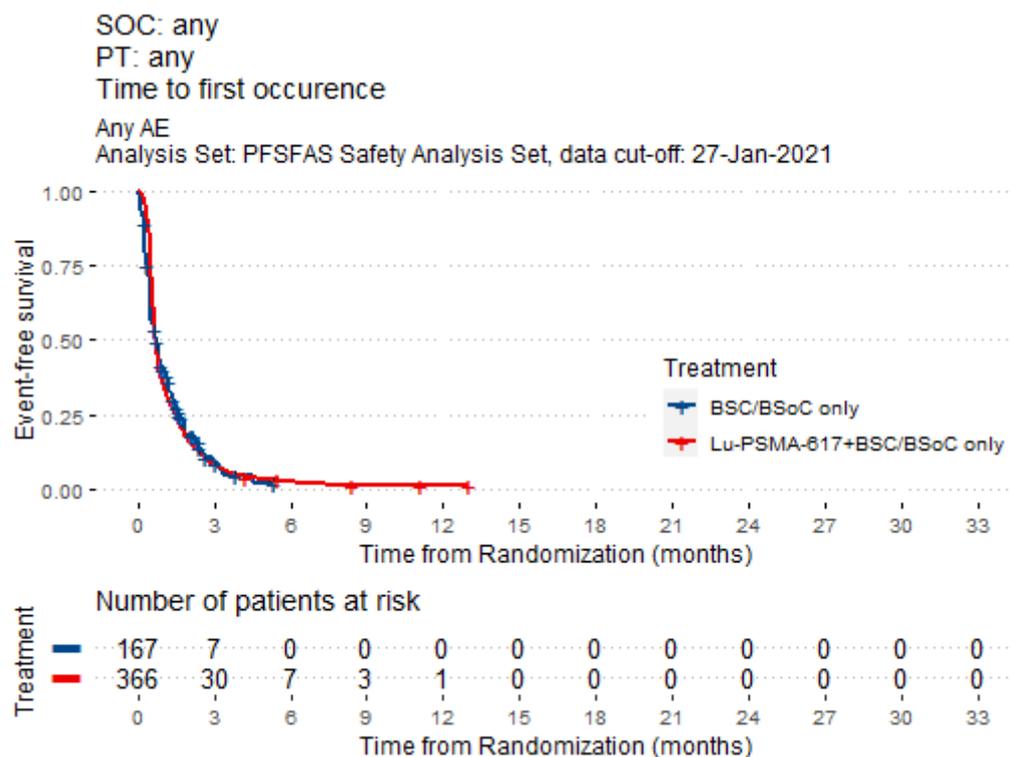


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten, jeglichen Schweregrads aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set)

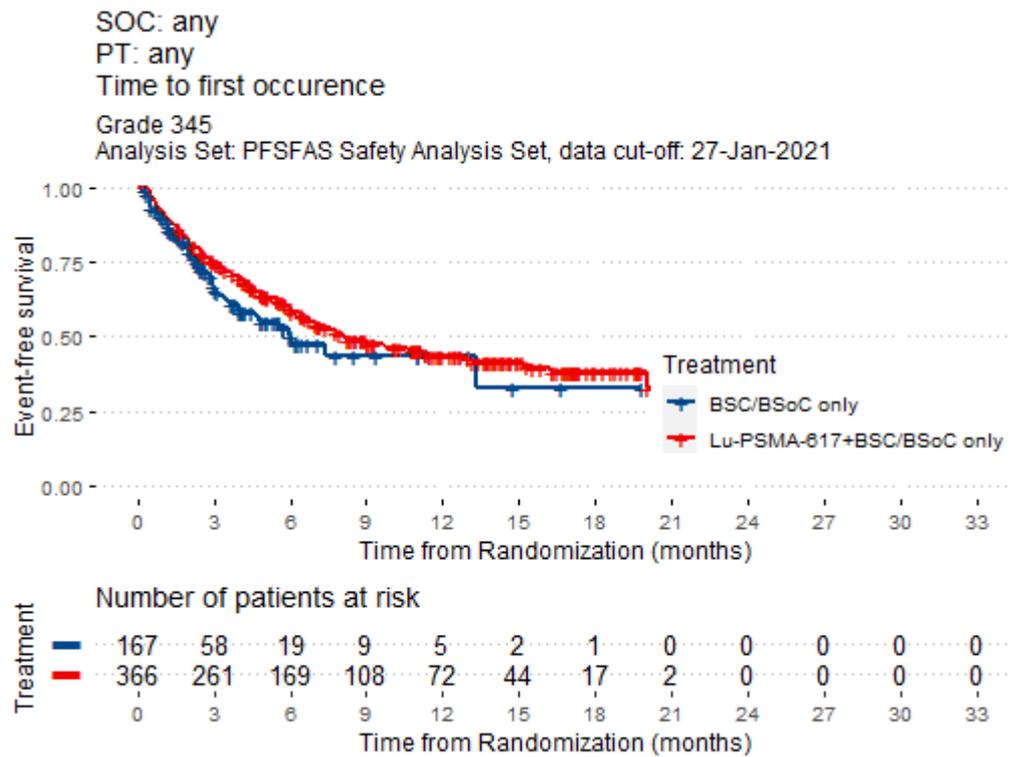


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten, aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set)

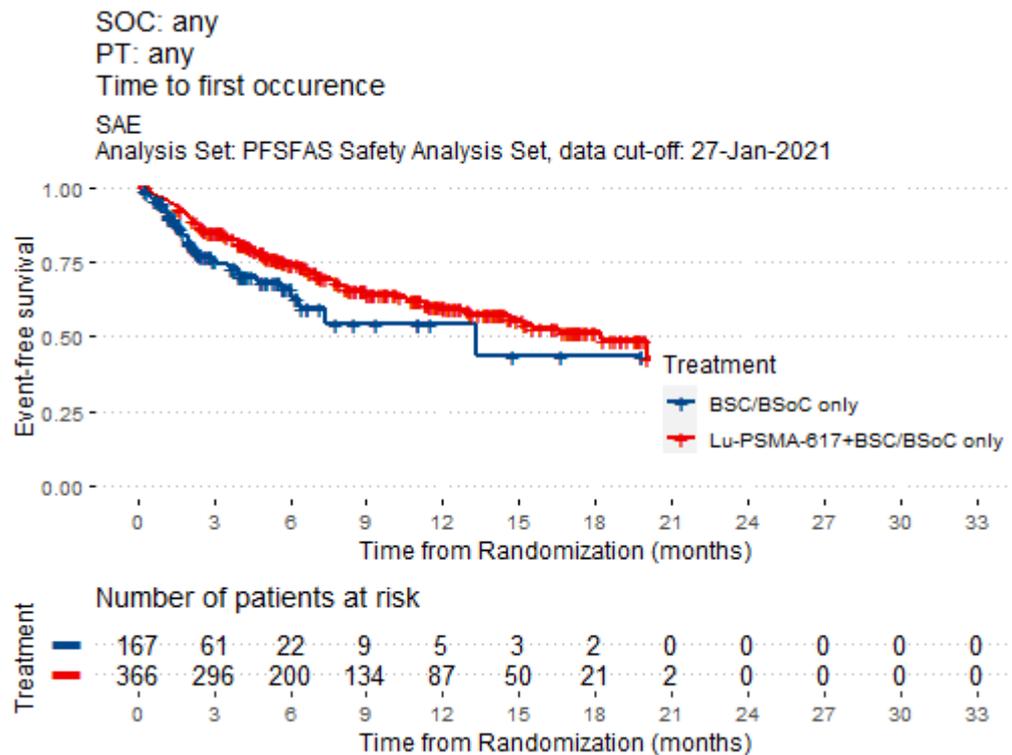


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwerwiegende UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten, aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set)

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

**4.3.1.3.7.2.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Endpunkte Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation - Zeit bis zum ersten Auftreten (PFS-FAS Safety Analysis Set)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Trockener Mund</b>							
Jeglicher Schweregrad	366	142 (38,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	2 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	26,06 [6,45; 105,33]; <0,001
CTCAE-Grad 1-2	366	142 (38,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	2 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	26,06 [6,45; 105,33]; <0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	-	-	-	-	-	-	-
Schwerwiegend	-	-	-	-	-	-	-
<b>Fatigue</b>							
Jeglicher Schweregrad	366	186 (50,8)	7,62 [5,06; 10,58]	167	52 (31,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,14 [0,83; 1,55]; 0,426
CTCAE-Grad 1-2	366	181 (49,5)	8,02 [5,13; 12,81]	167	51 (30,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,13 [0,82; 1,55]; 0,460
CTCAE-Grad ≥ 3	366	24 (6,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	2 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,94 [0,68; 12,66]; 0,129
Schwerwiegend	366	4 (1,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; 0,481
<b>Hepatotoxizität</b>							
Jeglicher Schweregrad	366	45 (12,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	12 (7,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,21 [0,63; 2,30]; 0,568
CTCAE-Grad 1-2	366	43 (11,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	11 (6,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,27 [0,65; 2,49]; 0,479
CTCAE-Grad ≥ 3	366	11 (3,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	4 (2,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,81 [0,25; 2,59]; 0,719
Schwerwiegend	366	4 (1,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	2 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,43 [0,08; 2,51]; 0,340
<b>Überempfindlichkeit</b>							

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	<sup>(177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Jeglicher Schweregrad	366	35 (9,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	5 (3,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,69 [0,65; 4,39]; 0,273
CTCAE-Grad 1-2	366	32 (8,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	5 (3,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,62 [0,62; 4,21]; 0,322
CTCAE-Grad ≥ 3	366	3 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; 0,546
Schwerwiegend	366	1 (0,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; 0,649
<b>Intrakranielle Blutung</b>							
Jeglicher Schweregrad	366	5 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,05 [0,12; 9,20]; 0,967
CTCAE-Grad 1-2	366	2 (0,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; 0,498
CTCAE-Grad ≥ 3	366	3 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,58 [0,06; 5,96]; 0,645
Schwerwiegend	366	5 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,05 [0,12; 9,20]; 0,967
<b>Späte Nierentoxizität</b>							
Jeglicher Schweregrad	366	15 (4,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,20 [0,29; 16,76]; 0,434
CTCAE-Grad 1-2	366	9 (2,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; 0,231
CTCAE-Grad ≥ 3	366	6 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,76 [0,09; 6,43]; 0,802
Schwerwiegend	366	3 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,35 [0,04; 3,48]; 0,350
<b>Medikationsfehler</b>							
Jeglicher Schweregrad	366	1 (0,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; 0,702
CTCAE-Grad 1-2	-	-	-	-	-	-	-
CTCAE-Grad ≥ 3	366	1 (0,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; 0,702

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	<sup>(177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	
Schwerwiegend	366	1 (0,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; 0,702
<b>Myelosuppression</b>							
Jeglicher Schweregrad	366	178 (48,6)	9,03 [6,05; 13,96]	167	30 (18,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,91 [1,29; 2,82]; 0,001
CTCAE-Grad 1-2	366	160 (43,7)	14,55 [n.e.; n.e.]	167	26 (15,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,97 [1,30; 3,00]; 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	366	88 (24,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	10 (6,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,16 [1,11; 4,19]; 0,020
Schwerwiegend	366	18 (4,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	4,12 [0,54; 31,48]; 0,139
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>							
Jeglicher Schweregrad	366	141 (38,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	31 (18,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,62 [1,09; 2,40]; 0,015
CTCAE-Grad 1-2	366	139 (38,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	30 (18,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,64 [1,10; 2,44]; 0,014
CTCAE-Grad ≥ 3	366	4 (1,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,11 [0,12; 10,57]; 0,927
Schwerwiegend	366	4 (1,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,83 [0,08; 8,20]; 0,872
<b>QT-Verlängerung</b>							
Jeglicher Schweregrad	366	8 (2,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,01 [0,24; 16,58]; 0,507
CTCAE-Grad 1-2	366	2 (0,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; 0,493
CTCAE-Grad ≥ 3	366	6 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,52 [0,17; 13,22]; 0,704
Schwerwiegend	366	5 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,23 [0,14; 11,13]; 0,851
<b>Radiotoxizität, einschließlich unbeabsichtigter Exposition</b>							
Jeglicher Schweregrad	366	0	n.e. [n.e.; n.e.]	167	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; 0,009 <sup>a</sup>

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
CTCAE-Grad 1-2	366	0	n.e. [n.e.; n.e.]	167	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; 0,009 <sup>a</sup>
CTCAE-Grad ≥ 3	-	-	-	-	-	-	-
Schwerwiegend	-	-	-	-	-	-	-
<b>Auswirkungen auf die Nieren</b>							
Jeglicher Schweregrad	366	28 (7,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	8 (4,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,95 [0,42; 2,11]; 0,893
CTCAE-Grad 1-2	366	21 (5,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	4 (2,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,58 [0,54; 4,66]; 0,402
CTCAE-Grad ≥ 3	366	8 (2,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	4 (2,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,41 [0,12; 1,43]; 0,150
Schwerwiegend	366	4 (1,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	5 (3,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,18 [0,05; 0,74]; 0,009
<b>Reproduktionstoxizität</b>							
Jeglicher Schweregrad	-	-	-	-	-	-	-
CTCAE-Grad 1-2	-	-	-	-	-	-	-
CTCAE-Grad ≥ 3	-	-	-	-	-	-	-
Schwerwiegend	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sekundäre Malignome</b>							
Jeglicher Schweregrad	366	7 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	2 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,63 [0,13; 3,12]; 0,572
CTCAE-Grad 1-2	366	6 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	2 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,54 [0,11; 2,77]; 0,456
CTCAE-Grad ≥ 3	366	1 (0,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,14 [0,01; 2,32]; 0,112
Schwerwiegend	366	1 (0,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	0	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]; 0,677

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. a: Obgleich der statistische Test einen p-Wert <0,05 ergab, wird das Ergebnis aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht weiter betrachtet. <sup>177Lu</sup> : Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten; n.e.: nicht erreicht/nicht schätzbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

## Trockener Mund

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von (<sup>177</sup>Lu)Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC bezüglich des AESI Trockener Mund (jeglicher Schweregrad HR [95%-KI]; p-Wert: 26,06 [6,45; 105,33]; <0,001) (siehe Tabelle 4-78).

Alle aufgetretenen Ereignisse waren vom CTCAE-Grad 1-2 (HR [95%-KI]; p-Wert: 26,06 [6,45; 105,33]; <0,001).

Hinsichtlich des AESI Trockener Mund waren die Ereignisse größtenteils vom CTCAE-Grad 1, Berichte über den Einsatz künstlicher Saliva-Produkte gab es nicht. Therapieanpassungen traten nur vereinzelt auf und es gab keine Hinweise auf orale bzw. zahnmedizinische Folgekomplikationen. Im Zulassungsverfahren stellte die EMA fest, dass diese AESI leicht handhabbar sind und nur einen geringen Einfluss auf die Morbidität und Lebensqualität der Patienten haben [63].

## Myelosuppression

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von (<sup>177</sup>Lu)Lutetium-vipivotidtraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC bezüglich des AESI Myelosuppression (jeglicher Schweregrad HR [95%-KI]; p-Wert: 1,91 [1,29; 2,82]; 0,001). Der Großteil der aufgetretenen Ereignisse war vom CTCAE-Grad 1-2 (HR [95% KI]; p-Wert: 1,97 [1,30; 3,00]; 0,001). Hinsichtlich Myelosuppressionen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95% KI]; p-Wert: 2,16 [1,11; 4,19]; 0,020), jedoch nicht bezüglich schwerwiegender Ereignisse (HR [95% KI]; p-Wert: 4,12 [0,54; 31,48]; 0,139) (siehe Tabelle 4-78).

Myelosuppression werden mittels labortechnischer Verfahren diagnostiziert und sind für die Patienten nicht unmittelbar wahrnehmbar. Diese Laborbefunde werden für die Patienten erst dann direkt spürbar, wenn entsprechende Symptome bzw. Folgekomplikationen wie z. B. Fatigue, Dyspnoe und Schwindel, Blutungen, Infektionen oder febrile Neutropenien auftreten. Diesbezüglich ergaben sich keine Auffälligkeiten und Therapieabbrüche traten selten auf. Zu berücksichtigen ist, dass die hier betrachtete Patientenpopulation aufgrund der Vortherapie mit Taxanen und des infiltrierten Knochenmarks für hämatologische Toxizitäten besonders anfällig ist.

Myelosuppressionen können therapie- und bewertungsrelevant sein, weil unmittelbare Konsequenzen für die Patienten folgen, zu denen unter anderem Maßnahmen zählen, die zwingend ergriffen werden müssen, wie z. B. Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen, oder die Anwendung von Granulozyten-stimulierenden Faktoren, um der Neutropenie entgegenzuwirken bzw. einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, z. B. dem Übergang in eine febrile Neutropenie, vorzubeugen [64]. Eine Behandlung mit Kolonie-stimulierenden Faktoren wurde in der Studie VISION (bezogen auf alle randomisierten Patienten, die

mindestens eine Dosis der randomisierten Behandlung erhalten haben) lediglich bei 2,5 % der Patienten im (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC-Arm durchgeführt [40]. Etwaige Neutropenien bzw. Leukopenien können durch einfache Maßnahmen wie Dosismodifikationen oder Therapieunterbrechungen adressiert werden, entsprechende Vorgaben zur Vorgehensweise können der Fachinformation entnommen werden [4]. Neutropenien bzw. Leukopenien führten nur vereinzelt zu einem Abbruch der Studienmedikation [40].

Die EMA kommt im zugehörigen Zulassungsverfahren zum Schluss, dass, wenngleich hämatologische Abnormalitäten zu erwarten waren, Anämien, Lymphozytopenien und Thrombozytopenien nur selten zu einem permanenten Abbruch der Studienmedikation geführt haben [61]. Die Myelosuppressions-bezogenen unerwünschten Ereignisse werden als mit den üblichen klinischen Maßnahmen handhabbar erachtet [61].

Konsistent hierzu ist der diesbezüglichen Bewertung der FDA im Zulassungsverfahren zu entnehmen, dass, obgleich Myelosuppressionen ein Risiko darstellen, die Ereignisse insgesamt als handhabbar und häufig transient angesehen werden. Eine Weiterbehandlung bleibt möglich, wenn supportive Maßnahmen eingesetzt werden. Verzögerungen hinsichtlich Behandlungszyklen waren selten [65]. Entsprechende Warnhinweise können der Fachinformation [4] entnommen werden.

### **Übelkeit und Erbrechen**

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC bezüglich des AESI Übelkeit und Erbrechen (jeglicher Schweregrad HR [95%-KI]; p-Wert: 1,62 [1,09; 2,40]; 0,015). Der Großteil der aufgetretenen Ereignisse war vom CTCAE-Grad 1-2 (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,64 [1,10; 2,44]; 0,014). Bezüglich schwerer (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ; HR [95%-KI]; p-Wert: 1,11 [0,12; 10,57]; 0,927) und schwerwiegender Ereignisse (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,83 [0,08; 8,20]; 0,872) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4-78). In Bezug auf die Therapie mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan wurde die Therapie nur bei 1 Patienten abgebrochen, Dosisreduzierungen oder –unterbrechungen fanden nicht statt [40].

### **Auswirkungen auf die Nieren**

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC bezüglich des AESI Auswirkungen auf die Nieren (jeglicher Schweregrad HR [95%-KI]; p-Wert: 0,95 [0,42; 2,11]; 0,893). Ebenso zeigte sich bei aufgetretenen Ereignissen der Schweregrade CTCAE-Grad 1-2 und CTCAE-Grad  $\geq 3$  keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4-78). Bezüglich aufgetretener schwerwiegender Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten

von ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtetraacetat + BSC/BSoC gegenüber BSC/BsoC (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,18 [0,05; 0,74]; 0,009).

Bezüglich der ansonsten berichteten AESI zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen (siehe Tabelle 4-78).

Die Kaplan-Meier-Kurven für AESI mit statistisch signifikantem Unterschied werden nachfolgend dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu allen AESI sind im separaten Anhang 4-H dargestellt.

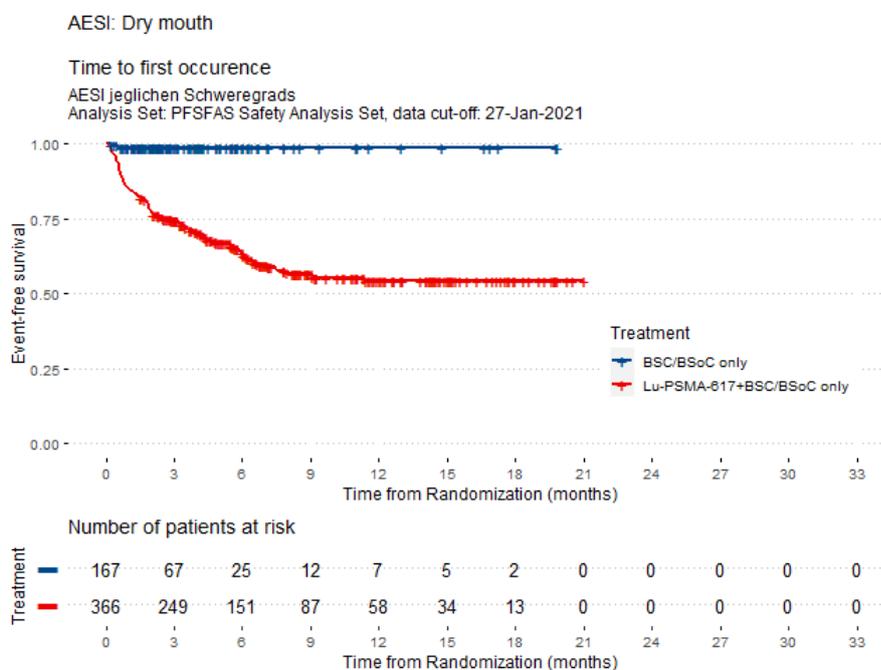


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Trockener Mund (Jeglicher Schweregrad) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set)

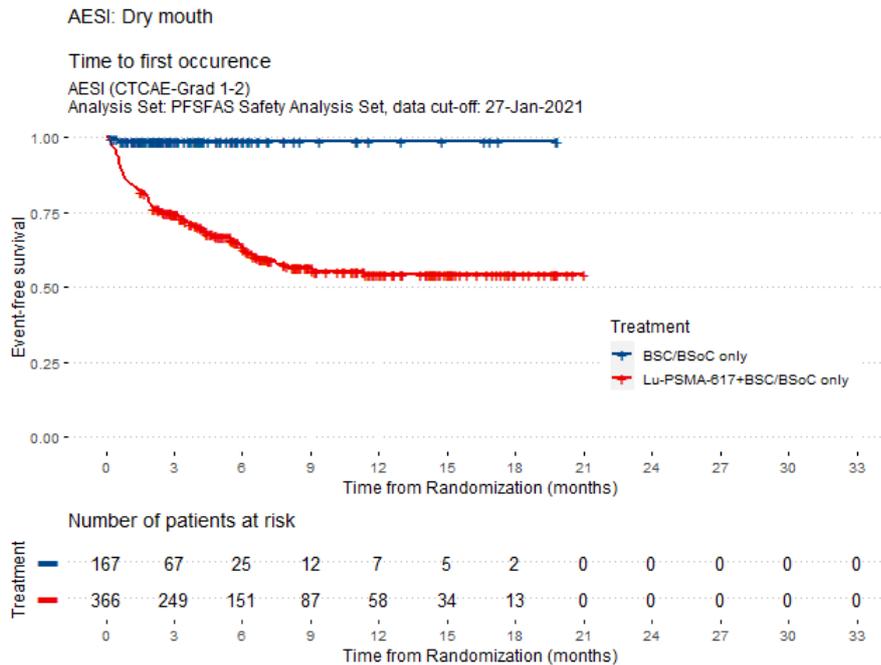


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Trockener Mund (CTCAE-Grad 1-2) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set)

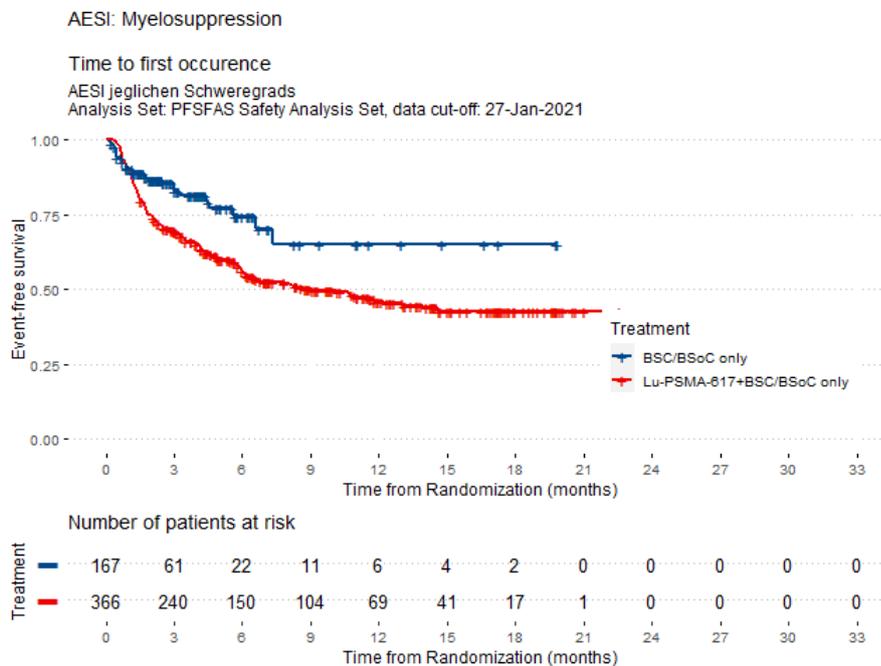


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Myelosuppression (Jeglicher Schweregrad) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set)

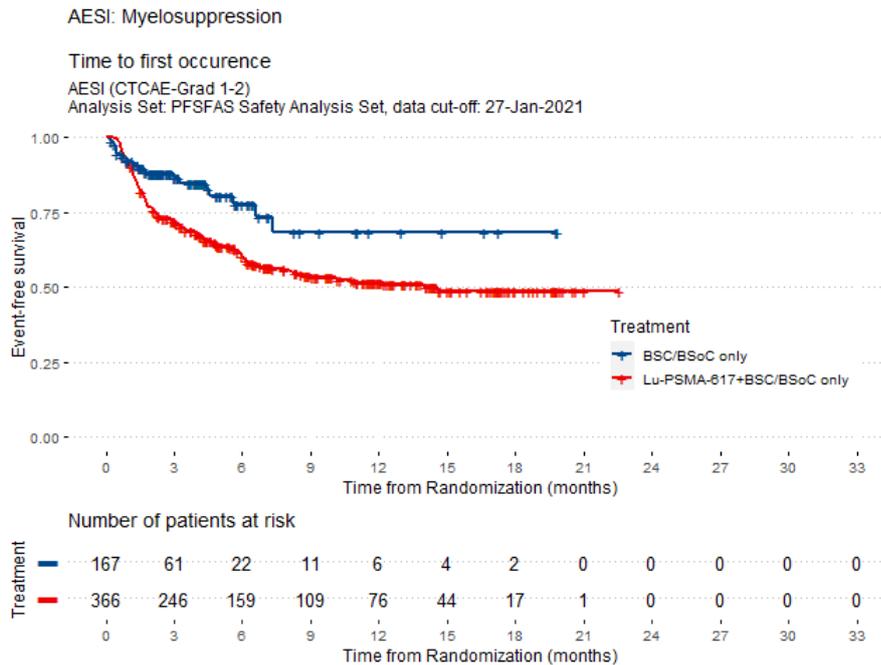


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Myelosuppression (CTCAE-Grad 1-2) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set)

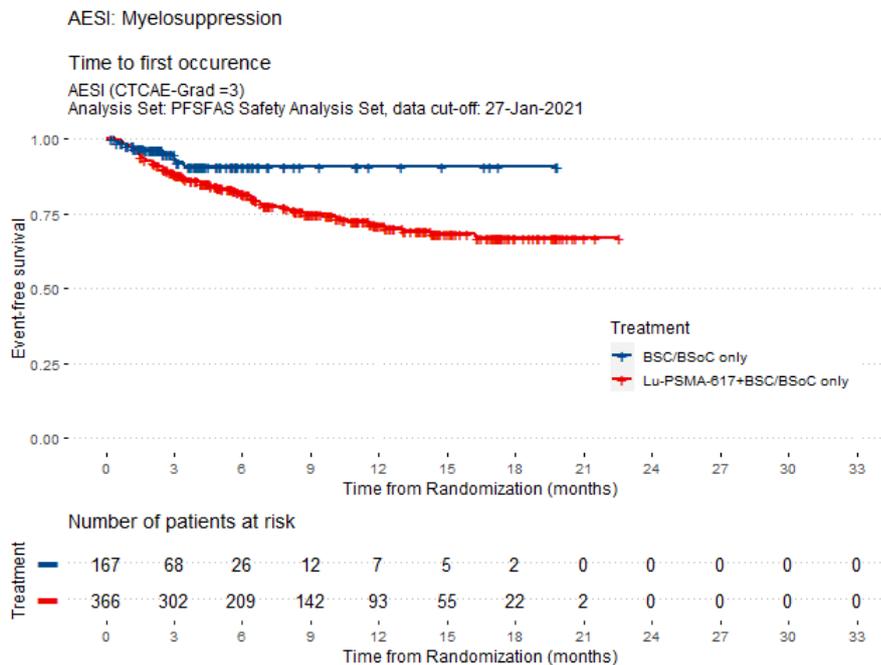


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Myelosuppression (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set)

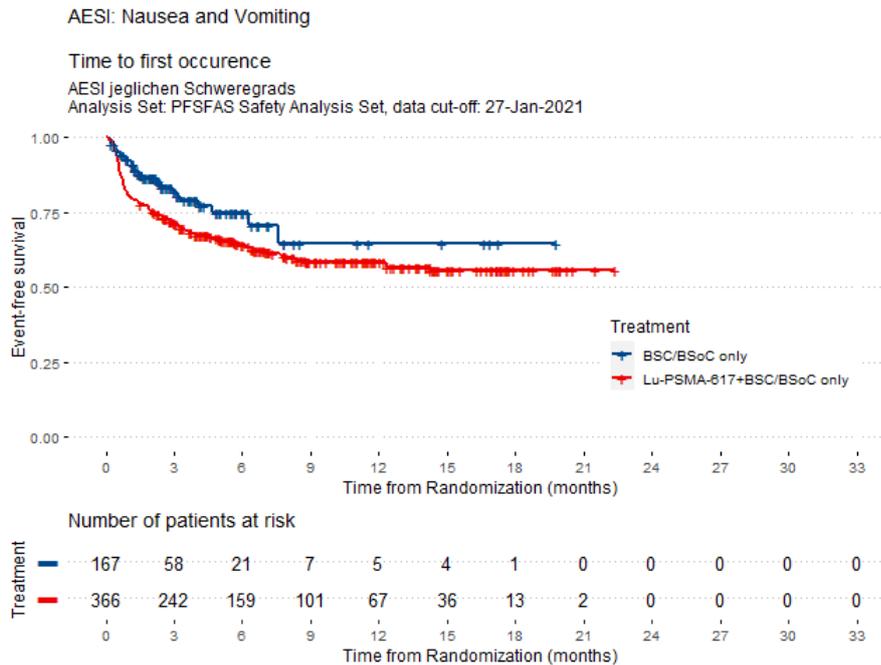


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Übelkeit und Erbrechen (Jeglicher Schweregrad) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set)

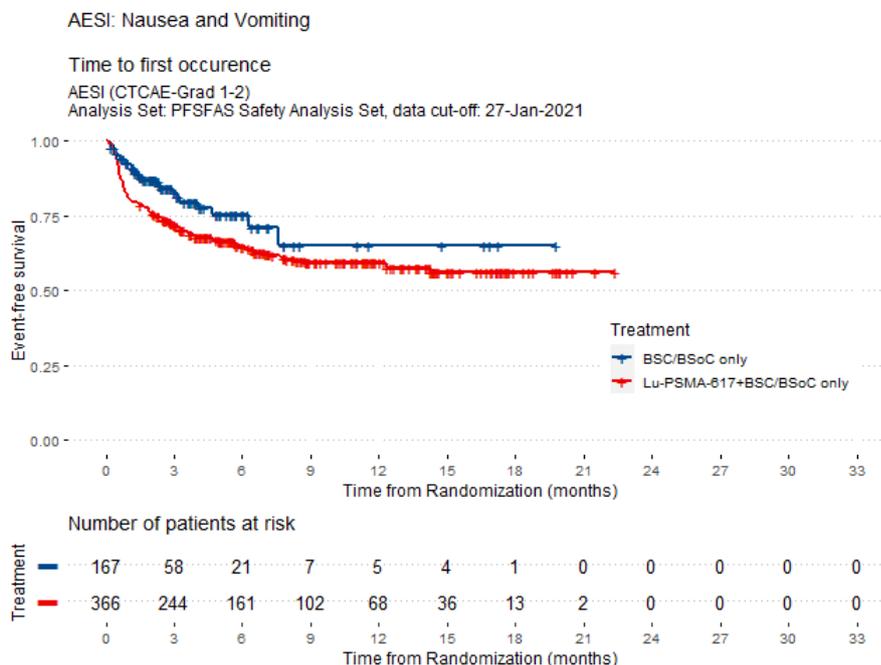


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Übelkeit und Erbrechen (CTCAE-Grad 1-2) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set)

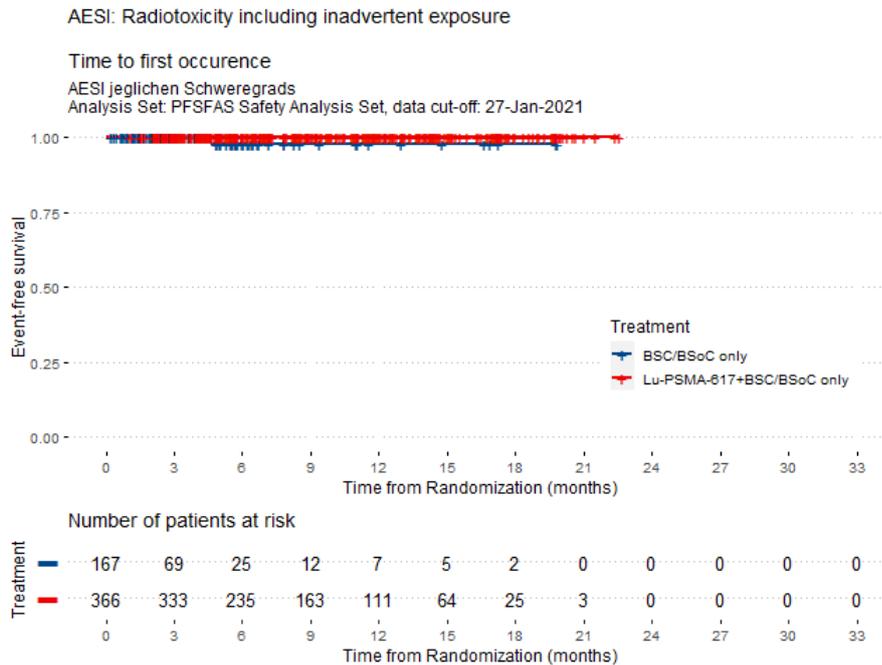


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Radiotoxizität, einschließlich unbeabsichtigter Exposition (Jeglicher Schweregrad) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set)

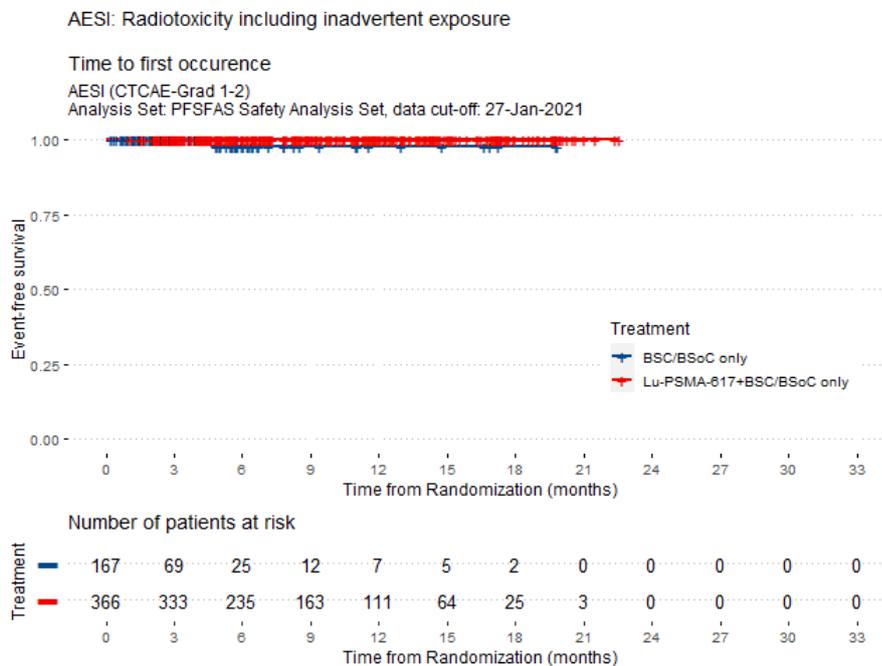


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Radiotoxizität, einschließlich unbeabsichtigter Exposition (CTCAE-Grad 1-2) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set)

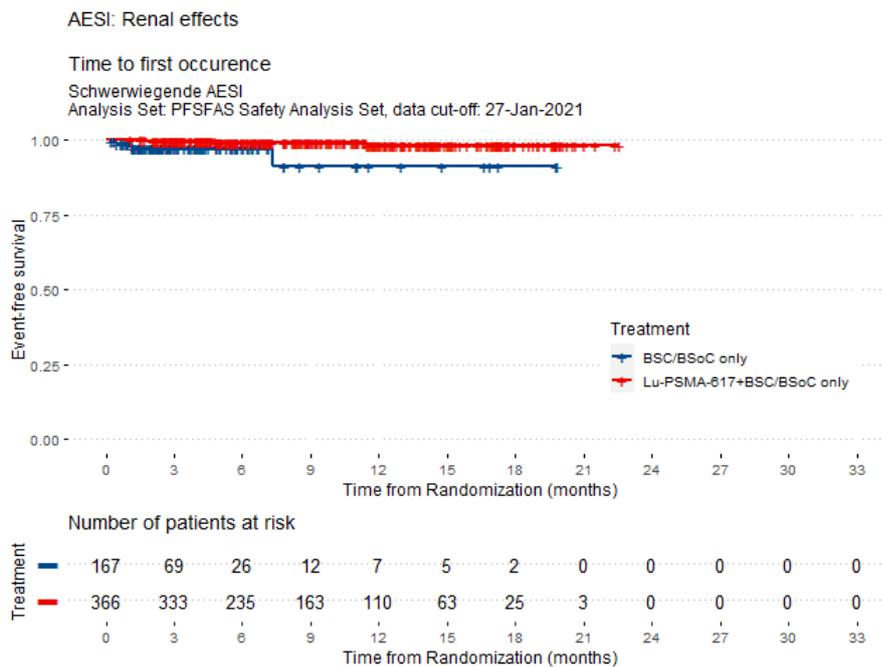


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI Auswirkungen auf die Nieren (Schwerwiegend) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (PFS-FAS Safety Analysis Set)

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

**4.3.1.3.7.2.4 Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT**

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Endpunkte Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation – Zeit bis zum ersten Auftreten (PFS-FAS Safety Analysis Set)

Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT	<sup>(177)Lu</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177)Lu</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	
<b>UE nach SOC/PT jeglichen Schweregrads</b>							
SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	366	179 (48,9)	8,67 [6,01; 13,96]	167	31 (18,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,85 [1,26; 2,72]; 0,001
PT Leukopenien	366	44 (12,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	4 (2,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	3,30 [1,18; 9,26]; 0,016
PT Lymphopenien	366	51 (13,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	6 (3,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,88 [1,23; 6,75]; 0,011
PT Thrombozytopenien	366	68 (18,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	7 (4,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,44 [1,11; 5,35]; 0,022
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	366	277 (75,7)	1,97 [1,71; 2,56]	167	59 (35,3)	6,47 [n.e.; n.e.]	2,04 [1,54; 2,70]; <0,001
PT Diarrhö	366	70 (19,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	4 (2,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	5,09 [1,85; 14,02]; <0,001
PT Mundtrockenheit	366	140 (38,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	51,27 [7,17; 366,89]; <0,001
PT Übelkeit	366	127 (34,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	30 (18,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,49 [1,00; 2,24]; 0,049
PT Erbrechen	366	71 (19,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	11 (6,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,98 [1,04; 3,76]; 0,034
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	366	10 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	7 (4,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,32 [0,12; 0,86]; 0,018
PT Harnwegsinfektionen	366	45 (12,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	11,53 [1,58; 84,10]; 0,002
PT Dyspnoe	366	37 (10,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	18 (10,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,54 [0,30; 0,96]; 0,035

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

Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT	<sup>(177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT</b>							
SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	366	91 (24,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	10 (6,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,22 [1,14; 4,30]; 0,015
PT Lymphopenien	366	26 (7,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	7,82 [1,05; 58,03]; 0,017
SOC Erkrankungen des Nervensystems	366	22 (6,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	13 (7,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,28 [0,13; 0,57]; <0,001
PT Rückenmarks-kompression	366	3 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	9 (5,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,06 [0,01; 0,22]; <0,001
<b>Schwerwiegende UE nach SOC/PT</b>							
SOC Erkrankungen des Nervensystems	366	27 (7,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	13 (7,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,33 [0,16; 0,66]; 0,001
PT Rückenmarks-kompression	366	3 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	167	9 (5,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,06 [0,01; 0,22]; <0,001
<p>Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>Es werden ausschließlich statistisch signifikante Ergebnisse zu UE nach SOC/PT im Hauptteil des Dossiers dargestellt. Die Ergebnisse aller UE nach SOC/PT werden im Anhang 4-G.2 dargestellt.</p> <p><sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten; n.e.: nicht erreicht/nicht schätzbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>							

Hinsichtlich der ausgewerteten unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigten sich im Wesentlichen konsistente Ergebnisse zu den a priori definierten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.7.2.3). Es zeigten sich die folgenden, von

---

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

den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse abweichenden statistisch signifikanten Ergebnisse zu Gunsten von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC: UE jeglichen Schweregrads: SOC Leber- und Gallenerkrankungen, PT Dyspnoe, SOC Erkrankungen des Nervensystems (CTCAE-Grad  $\geq 3$  und schwerwiegend), PT Rückenmarkskompression (CTCAE-Grad  $\geq 3$  und schwerwiegend).

Statistisch signifikante Ergebnisse zu Ungunsten von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC ergaben sich bezüglich der PT Diarrhö und PT Harnwegsinfektionen. Eine Diarrhö kann in der Regel symptomatisch durch einfache Maßnahmen wie bspw. der Gabe von Loperamid und einer erhöhten Flüssigkeitszufuhr behandelt werden. Harnwegsinfekte werden mikrobiologisch diagnostiziert und können durch Antibiotika gut gehandhabt werden.

Kaplan-Meier-Kurven zu UE nach SOC und PT sind im separaten Anhang 4-H dargestellt.

#### 4.3.1.3.8 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>18</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten 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.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

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

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

### 4.3.1.3.8.1 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie VISION

Zu Subgruppenanalysen Gozetotid betreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.5.

Subgruppenanalysen zur diagnostisch-therapeutischen Kette bestehend aus Gozetotid und (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan

Tabelle 4-80 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoc zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung	OECD-Land
<b>Endpunkt Mortalität</b>							
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●	n.d. <sup>a</sup>
<b>Endpunkte Morbidität</b>							
Radiographisches progressionsfreies Überleben	●	●	●	●	●	●	n.d. <sup>a</sup>
Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis	○	○	○	○	○	○	n.d. <sup>a</sup>
Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF	○	○	○	○	○	○	n.d. <sup>a</sup>
Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P	○	○	○	○	○	○	n.d. <sup>a</sup>
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums	○	○	○	○	○	○	n.d. <sup>a</sup>
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	n.d. <sup>a</sup>
<b>Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P	○	○	○	○	○	○	n.d. <sup>a</sup>

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

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung	OECD-Land
<b>Endpunkte Verträglichkeit</b>							
Gesamtraten UE	●	○	○	●	●	●	n.d. <sup>a</sup>
AESI	○	○	○	○	○	○	n.d. <sup>a</sup>
UE nach SOC/PT	○	○	○	○	○	○	n.d. <sup>a</sup>
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Da nur ein randomisierter Patient im BSC/BSoC-Arm aus einem Nicht-OECD Land stammt (Puerto Rico) wurden keine Subgruppenanalysen nach OECD-Land durchgeführt.</p> <p>AESI: UE von besonderem Interesse; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: EuroQol 5-Dimensions; FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; LDH: Lactatdehydrogenase; n.d.: nicht durchgeführt; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SSE: Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>							

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-81 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.*

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

#### 4.3.1.3.8.2 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VISION

Tabelle 4-81: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für VISION und alle Effektmodifikatoren (PFS-FAS/ PFS-FAS Safety Analysis Set)

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoc zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung
<b>Endpunkt Mortalität</b>						
Gesamtüberleben	0,474	0,142	0,331	0,331	0,364	0,540
<b>Endpunkte Morbidität</b>						
<b>Radiographisches progressionsfreies Überleben</b>	<b>0,009</b>	0,465	0,233	<b>0,041</b>	0,926	n.d.
<b>Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis</b>						
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (inkl. Tod)	0,065	0,626	0,979	0,944	0,225	0,767
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (exkl. Tod)	0,159	0,073	n.d.	0,412	0,751	n.d.
<b>Zeit bis zum Auftreten der Einzelkomponente</b>						
Neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Rückenmarkskompression	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Tumorbezogener orthopädischer chirurgischer Eingriff	n.d.	n.d.	1,000	1,000	n.d.	1,000

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

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoc zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung
Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen	0,083	0,106	n.d.	0,106	0,950	n.d.
<b>Schmerzen</b>						
Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF						
Stärkster Schmerz (2 Punkte <sup>a</sup> )	0,879	0,998	0,885	n.d.	0,739	n.d.
Stärkster Schmerz (1,5 Punkte <sup>b</sup> )	0,879	0,998	0,885	n.d.	0,739	n.d.
Schmerzintensität (2 Punkte <sup>a</sup> )	0,720	0,263	n.d.	n.d.	0,695	n.d.
Schmerzintensität (1,5 Punkte <sup>b</sup> )	0,834	0,357	0,999	n.d.	0,813	n.d.
Beeinträchtigung durch Schmerz (2 Punkte <sup>a</sup> )	0,880	0,934	0,334	n.d.	0,368	n.d.
Beeinträchtigung durch Schmerz (1,5 Punkte <sup>b</sup> )	0,932	0,479	0,402	n.d.	0,806	n.d.
Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P						
Ich habe Schmerzen (0,6 Punkte <sup>b</sup> )	0,379	0,758	0,396	0,247	0,175	n.d.
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums						
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums	0,482	0,160	0,778	0,302	0,986	0,957

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

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoc zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums ohne klinische Progression oder Tod	0,370	0,491	0,559	0,713	0,799	n.d.
<b>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS</b>						
EQ-5D VAS (15 <sup>b</sup> )	0,129	0,061	0,525	0,111	0,789	n.d.
<b>Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P</b>						
FACT-G (9 Punkte <sup>a</sup> )	<b>0,008</b>	0,809	0,099	<b>0,013</b>	0,721	n.d.
FACT-G (16,2 Punkte <sup>b</sup> )	0,126	0,950	n.d.	n.d.	0,557	n.d.
TOI (9 Punkte <sup>a</sup> )	<b>0,001</b>	0,564	0,506	<b>0,044</b>	0,786	n.d.
TOI (15,6 Punkte <sup>b</sup> )	0,074	0,906	n.d.	n.d.	0,647	n.d.
FACT-P (10 Punkte <sup>a</sup> )	<b>0,001</b>	0,757	0,670	0,067	0,320	n.d.
FACT-P (23,4 Punkte <sup>b</sup> )	0,186	0,855	n.d.	n.d.	0,803	n.d.
PWB (4,2 Punkte <sup>b</sup> )	0,167	0,989	0,944	n.d.	0,817	n.d.
SFWB (4,2 Punkte <sup>b</sup> )	0,385	0,774	n.d.	n.d.	0,057	n.d.
EWB (3,6 Punkte <sup>b</sup> )	<b>0,011</b>	0,576	0,083	0,823	0,433	n.d.
FWB (4,2 Punkte <sup>b</sup> )	<b>0,028</b>	0,199	0,542	0,089	0,921	n.d.
PCS (7,2 Punkte <sup>b</sup> )	<b>0,033</b>	0,825	n.d.	n.d.	0,780	n.d.
FAPSI-8 (3 Punkte <sup>a</sup> )	0,090	0,737	0,921	<b>0,001</b>	0,597	n.d.
FAPSI-8 (4,8 Punkte <sup>b</sup> )	<b>0,041</b>	0,781	0,873	n.d.	0,870	n.d.

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

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung
<b>Endpunkte Verträglichkeit</b>						
<b>Gesamtraten UE</b>						
Jegliches UE	0,999	0,272	0,182	0,672	0,141	0,834
UE Grad $\geq 3$	0,380	0,338	0,501	0,681	0,984	n.d.
Schwerwiegende UE	<b>0,046</b>	0,976	0,900	0,314	0,300	n.d.
Therapieabbruch aufgrund UE						
Therapieabbruch beider Komponenten ( $^{177}\text{Lu}$ )-Lutetiumvipivotidtraxetan und BSC/BSoC) aufgrund UE	0,214	0,087	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Therapieabbruch entweder von ( $^{177}\text{Lu}$ )Lutetiumvipivotidtraxetan oder BSC/BSoC aufgrund UE	0,174	0,053	n.d.	0,217	0,601	n.d.
<b>Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten</b>						
Jegliches UE	1,000	0,272	0,182	0,672	0,141	0,834
UE Grad $\geq 3$	0,308	0,529	0,415	0,551	0,967	n.d.
Schwerwiegende UE	<b>0,011</b>	0,780	0,706	0,269	0,207	n.d.
<b>AESI</b>						
Trockener Mund						
Jeglicher Schweregrad	0,084	0,219	n.d.	0,600	0,377	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	0,084	0,219	n.d.	0,600	0,377	n.d.
CTCAE-Grad $\geq 3$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoc zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Fatigue						
Jeglicher Schweregrad	0,989	0,370	0,279	0,117	0,836	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	0,774	0,440	0,283	0,086	0,786	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	<b>0,031</b>	0,059	1,000	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Hepatotoxizität						
Jeglicher Schweregrad	0,882	0,687	n.d.	n.d.	0,800	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	0,638	0,881	n.d.	n.d.	0,845	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Überempfindlichkeit						
Jeglicher Schweregrad	0,462	0,621	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	0,456	0,541	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Intrakranielle Blutung						
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung
<b>Späte Nierentoxizität</b>						
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Medikationsfehler</b>						
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Myelosuppression</b>						
Jeglicher Schweregrad	0,427	0,918	0,338	0,964	0,818	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	0,098	0,922	0,246	0,807	0,373	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	0,198	0,734	0,619	0,433	0,066	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>						
Jeglicher Schweregrad	0,135	0,589	0,788	0,588	0,340	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	0,198	0,545	0,807	0,573	0,407	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoc zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung
QT-Verlängerung						
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad $\geq 3$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Radiotoxizität, einschließlich unbeabsichtigter Exposition						
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad $\geq 3$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Auswirkungen auf die Nieren						
Jeglicher Schweregrad	0,382	0,540	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	0,596	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad $\geq 3$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Reproduktionstoxizität						
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad $\geq 3$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoc zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung
Sekundäre Malignome						
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad $\geq 3$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>UE nach SOC/PT</b>						
UE nach SOC/PT jeglichen Schweregrads						
SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	0,328	0,747	0,308	0,567	0,875	n.d.
PT Leukopenien	0,941	0,694	n.d.	n.d.	0,747	n.d.
PT Lymphopenien	0,478	0,882	n.d.	n.d.	0,696	n.d.
PT Thrombozytopenien	0,627	0,127	n.d.	n.d.	0,527	n.d.
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,845	0,174	0,356	0,670	0,503	n.d.
PT Diarrhö	0,124	0,575	n.d.	n.d.	0,574	n.d.
PT Mundtrockenheit	0,231	0,381	n.d.	0,710	0,539	n.d.
PT Übelkeit	0,262	0,651	0,323	0,829	0,433	n.d.
PT Erbrechen	<b>0,021</b>	0,299	n.d.	n.d.	0,440	n.d.
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	n.d.	n.d.	n.d.	1,000	n.d.	n.d.
PT Harnwegsinfektionen	0,295	0,424	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PT Dyspnoe	0,999	0,339	n.d.	n.d.	0,983	n.d.

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

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT						
SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	0,228	0,821	0,652	0,404	0,057	
PT Lymphopenien	n.d.	0,165	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,987	0,520	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PT Rückenmarks-kompression	n.d.	n.d.	n.d.	1,000	n.d.	n.d.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT						
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,595	0,311	n.d.	n.d.	0,844	n.d.
PT Rückenmarks-kompression	n.d.	n.d.	n.d.	1,000	n.d.	n.d.
a: Prädefiniertes Responsekriterium [6] b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage <sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; AESI: UE von besonderem Interesse; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: EuroQol 5-Dimensions; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy General; FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAPSI-8: FACT Advanced Prostate Symptom Index – 8 Items; FWB: Funktionales Wohlbefinden; LDH: Lactatdehydrogenase; n.d.: nicht durchgeführt; PCS: Prostatakarzinom-Subskala; PT: Preferred Term; PWB: Physisches Wohlbefinden; SFWB: Soziales/Familiäres Wohlbefinden; SOC: System Organ Class; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala						

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkte mit statistisch signifikanter Interaktion dargestellt. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen, unabhängig vom Vorliegen einer statistisch signifikanten Interaktion, werden in Anhang 4-G.5 dargestellt.

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

### 4.3.1.3.8.3 Subgruppenanalysen für die Studie VISION

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben (PFS-FAS)

Radiographisches progressionsfreies Überleben Subgruppen	<sup>(177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid HR [95%-KI]; p-Wert
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	
ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie							
Nein	215	147 (68,4)	8,51 [7,29; 9,76]	89	47 (52,8)	2,30 [2,07; 3,75]	0,26 [0,18; 0,38]; <0,001
Ja	170	107 (62,9)	10,15 [8,54; 11,27]	107	46 (43,0)	3,88 [3,35; 8,41]	0,53 [0,37; 0,76]; 0,001
ECOG-Score zu Studienbeginn							
0 oder 1	352	228 (64,8)	8,77 [8,51; 10,55]	179	83 (46,4)	3,58 [2,60; 4,01]	0,43 [0,33; 0,56]; <0,001
2	33	26 (78,8)	6,60 [4,24; 11,14]	17	10 (58,8)	2,17 [1,64; 3,65]	0,17 [0,06; 0,48]; 0,001
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. <sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten							

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

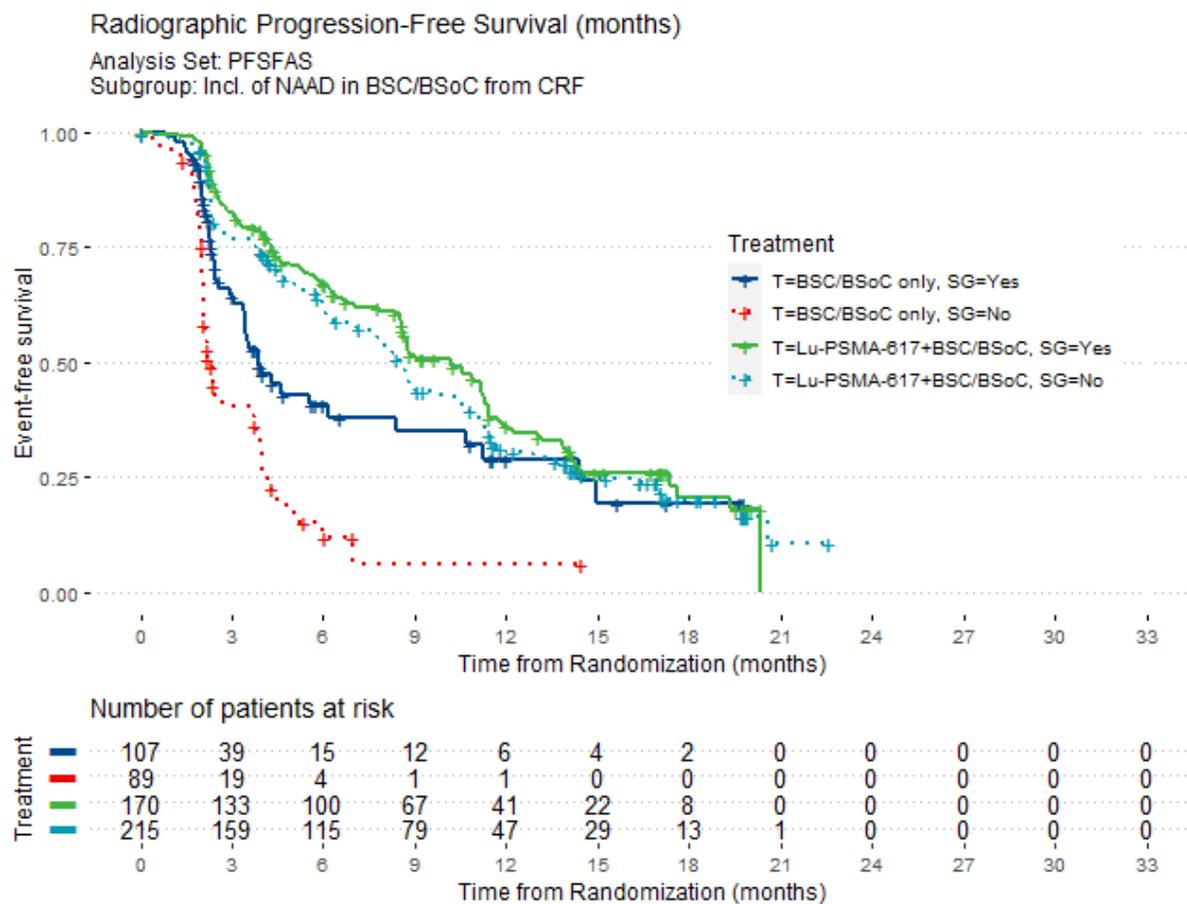


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS)

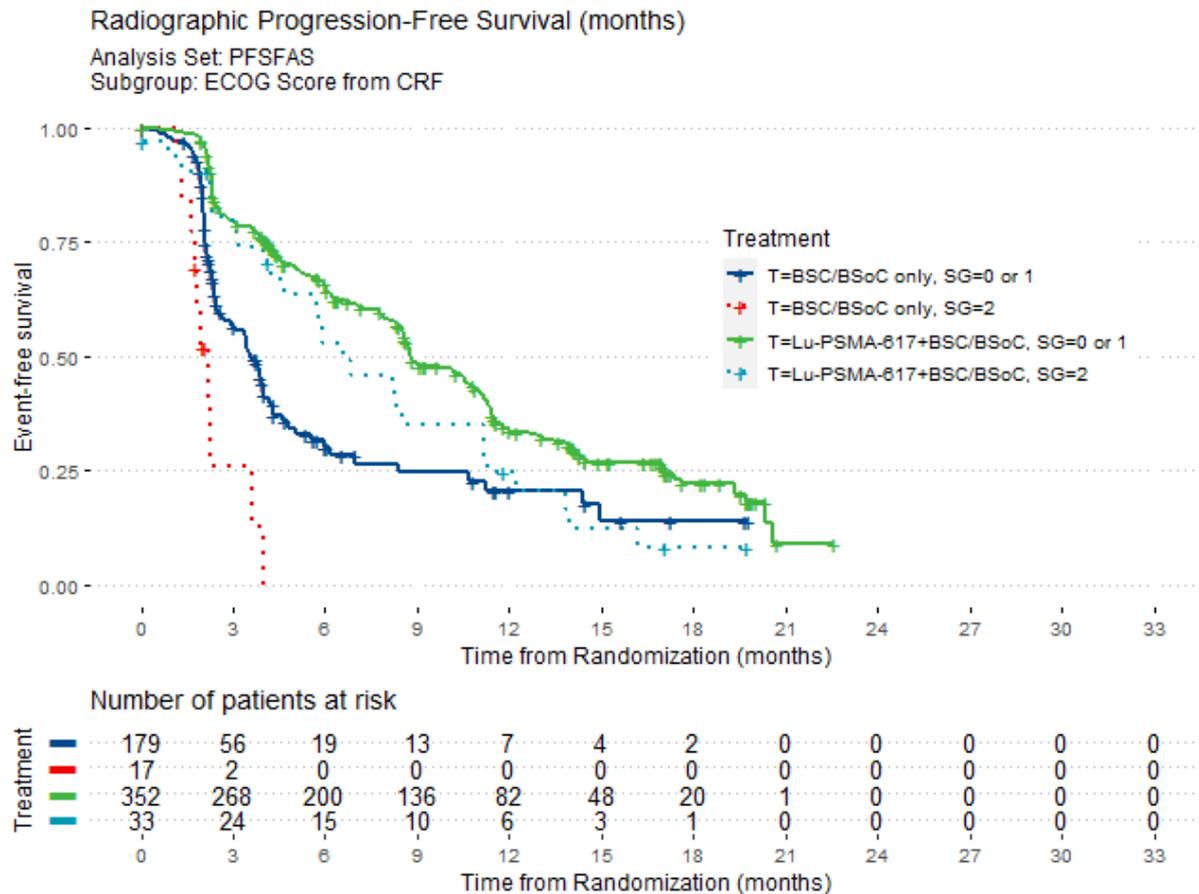


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ECOG-Score zu Studienbeginn) (PFS-FAS)

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

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P (PFS-FAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P Subgruppen	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>FACT-G (9 Punkte<sup>a</sup>)</b>							
ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie							
Nein	172	76 (44,2)	11,47 [8,38; 19,81]	50	29 (58,0)	2,96 [1,77; 4,57]	0,25 [0,16; 0,40]; <0,001
Ja	149	77 (51,7)	11,40 [7,43; 14,42]	75	37 (49,3)	5,78 [4,01; 11,53]	0,57 [0,38; 0,85]; 0,006
ECOG Score zu Studienbeginn							
0 oder 1	300	142 (47,3)	11,47 [8,48; 15,38]	116	60 (51,7)	4,67 [3,02; 6,21]	0,45 [0,33; 0,61]; <0,001
2	21	11 (52,4)	9,69 [n.e.; n.e.]	9	6 (66,7)	1,74 [n.e.; n.e.]	0,12 [0,03; 0,44]; 0,001
<b>TOI (9 Punkte<sup>a</sup>)</b>							
ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie							
Nein	172	80 (46,5)	11,60 [7,56; 16,43]	50	35 (70,0)	2,37 [1,74; 2,99]	0,26 [0,17; 0,39]; <0,001
Ja	149	76 (51,0)	9,03 [6,60; 14,69]	75	34 (45,3)	5,78 [n.e.; n.e.]	0,65 [0,43; 0,98]; 0,040
ECOG Score zu Studienbeginn							
0 oder 1	300	148 (49,3)	11,40 [7,85; 14,39]	116	64 (55,2)	3,55 [2,76; 5,78]	0,48 [0,35; 0,64]; <0,001
2	21	8 (38,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	9	5 (55,6)	1,77 [n.e.; n.e.]	0,14 [0,03; 0,58]; 0,007
<b>FACT-P (10 Punkte<sup>a</sup>)</b>							
ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie							
Nein	172	84 (48,8)	11,20 [7,33; 14,72]	50	35 (70,0)	2,37 [1,74; 2,99]	0,24 [0,16; 0,37]; <0,001
Ja	149	81 (54,4)	11,24 [6,60; 12,94]	75	37 (49,3)	5,78 [3,55; 11,53]	0,65 [0,44; 0,96]; 0,030

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P Subgruppen	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>EWB (3,6 Punkte<sup>b</sup>)</b>							
ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie							
Nein	172	51 (29,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	50	20 (40,0)	4,40 [n.e.; n.e.]	0,27 [0,15; 0,47]; <0,001
Ja	149	52 (34,9)	18,86 [n.e.; n.e.]	75	21 (28,0)	10,32 [n.e.; n.e.]	0,60 [0,36; 1,02]; 0,058
<b>FWB (4,2 Punkte<sup>b</sup>)</b>							
ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie							
Nein	172	66 (38,4)	15,11 [n.e.; n.e.]	50	26 (52,0)	3,02 [2,43; 11,93]	0,28 [0,17; 0,46]; <0,001
Ja	149	59 (39,6)	17,05 [n.e.; n.e.]	75	30 (40,0)	6,28 [n.e.; n.e.]	0,58 [0,37; 0,91]; 0,018
<b>PCS (7,2 Punkte<sup>b</sup>)</b>							
ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie							
Nein	172	44 (25,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	50	17 (34,0)	7,39 [n.e.; n.e.]	0,31 [0,17; 0,57]; <0,001
Ja	149	45 (30,2)	17,91 [n.e.; n.e.]	75	19 (25,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,67 [0,39; 1,16]; 0,152
<b>FAPSI-8 (3 Punkte<sup>a</sup>)</b>							
ECOG Score zu Studienbeginn							
0 oder 1	300	144 (48,0)	11,60 [7,85; 14,42]	116	65 (56,0)	3,25 [2,37; 4,60]	0,42 [0,31; 0,57]; <0,001
2	21	4 (19,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	9	6 (66,7)	1,77 [n.e.; n.e.]	0,03 [0,00; 0,26]; 0,002
<b>FAPSI-8 (4,8 Punkte<sup>b</sup>)</b>							
ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie							
Nein	172	54 (31,4)	17,54 [n.e.; n.e.]	50	23 (46,0)	4,37 [n.e.; n.e.]	0,27 [0,16; 0,45]; <0,001

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P Subgruppen	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Ja	149	56 (37,6)	14,92 [11,53; 18,86]	75	31 (41,3)	5,98 [n.e.; n.e.]	0,46 [0,29; 0,72]; 0,001
<p>Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3</p> <p>a: Prädefiniertes Responsekriterium [6]</p> <p>b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage</p> <p><sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAPSI-8: FACT Advanced Prostate Symptom Index – 8 Items; FAS: Full Analysis Set; FWB: Funktionales Wohlbefinden; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten; PCS: Prostatakarzinom-Subskala; PWB: Physisches Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index</p>							

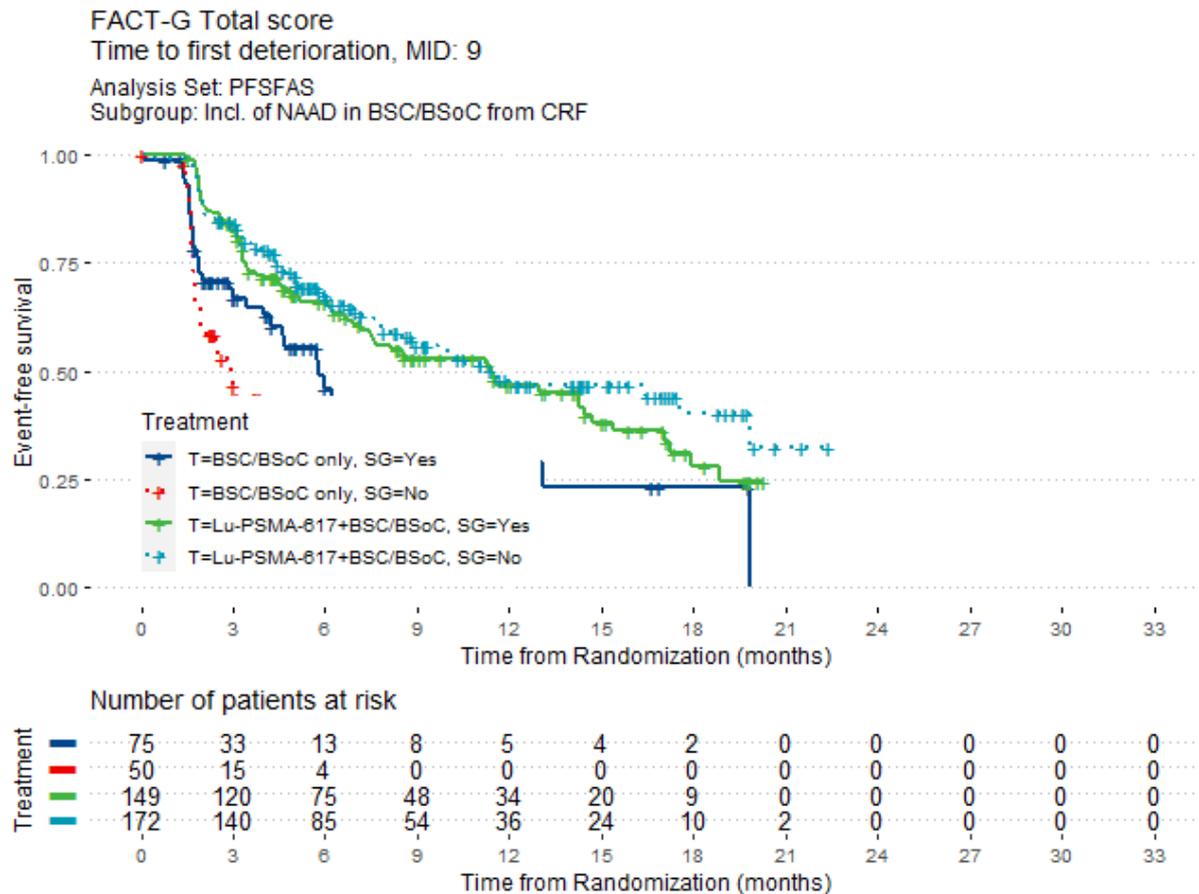


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P - FACT-G (9 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS)

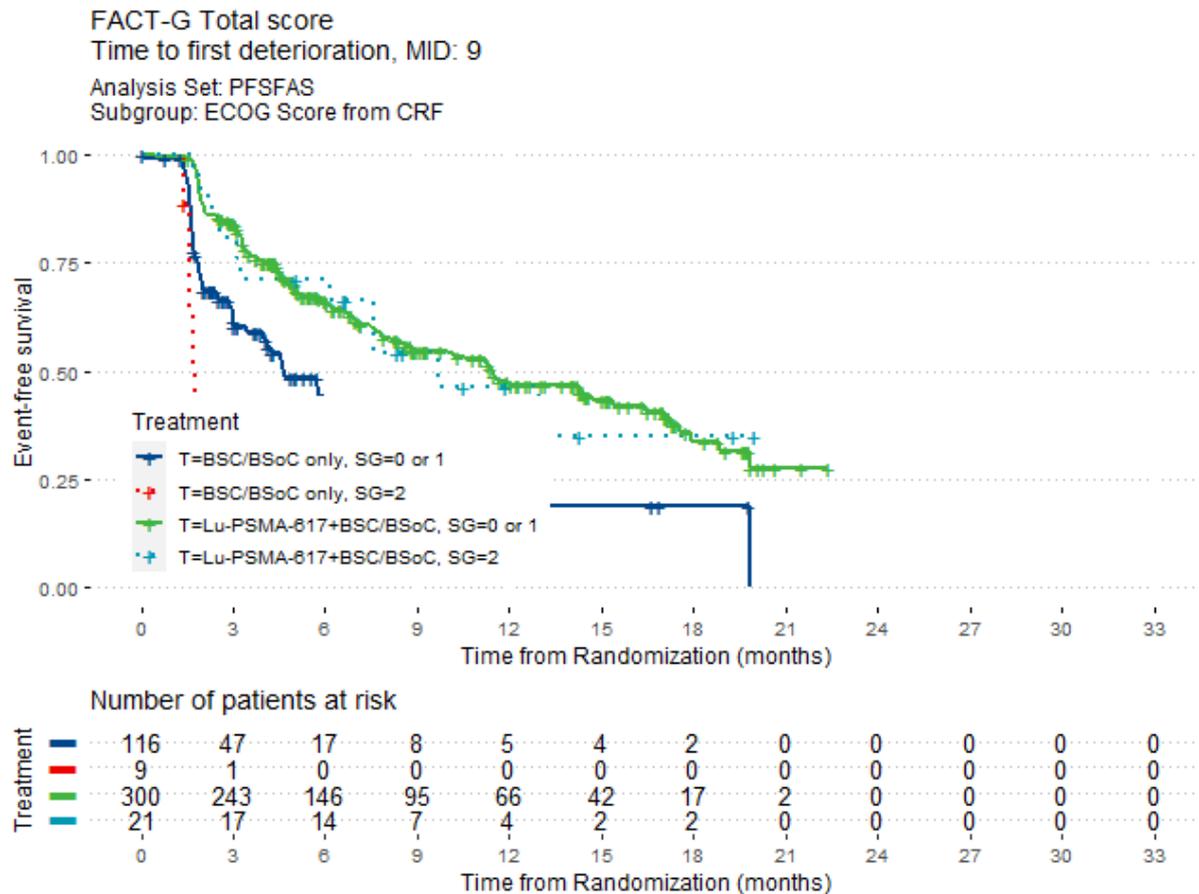


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P - FACT-G (9 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ECOG Score from CRF) (PFS-FAS)

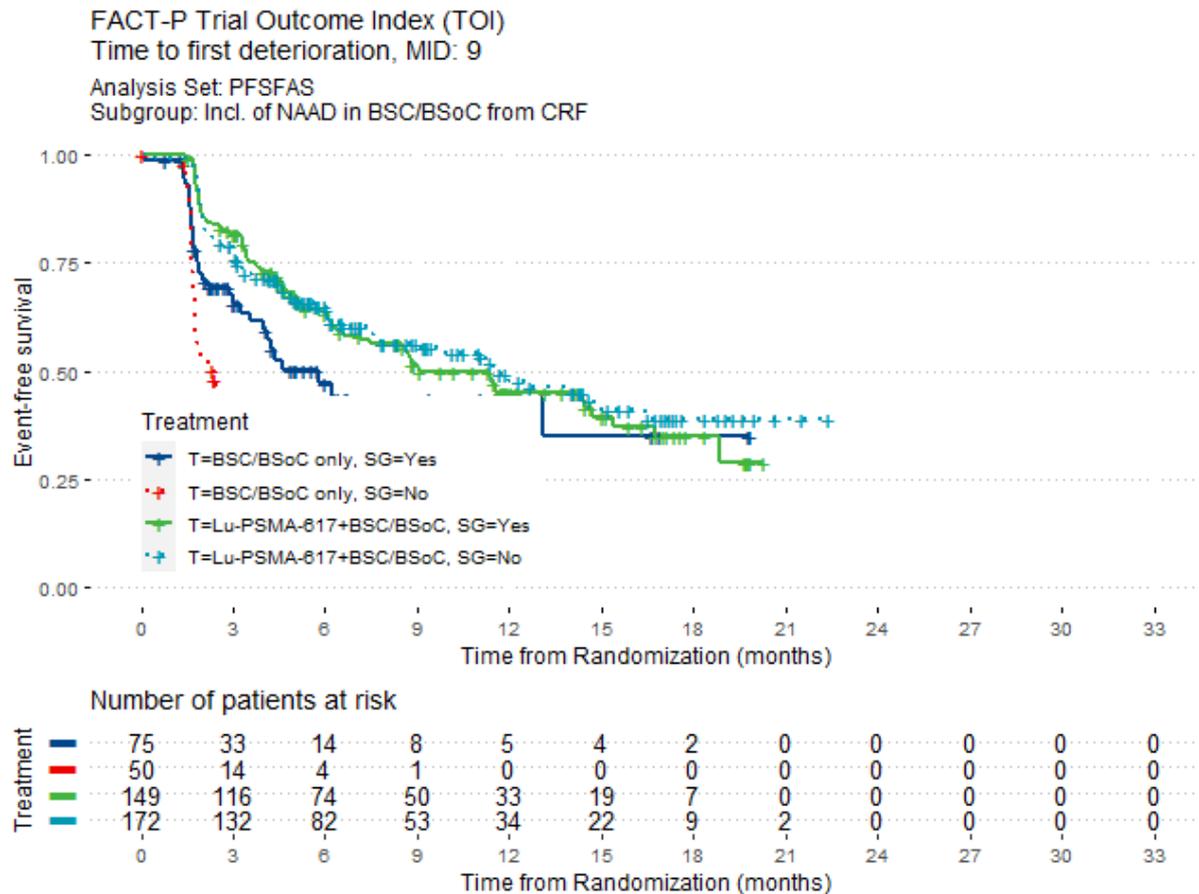


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P - TOI (9 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS)

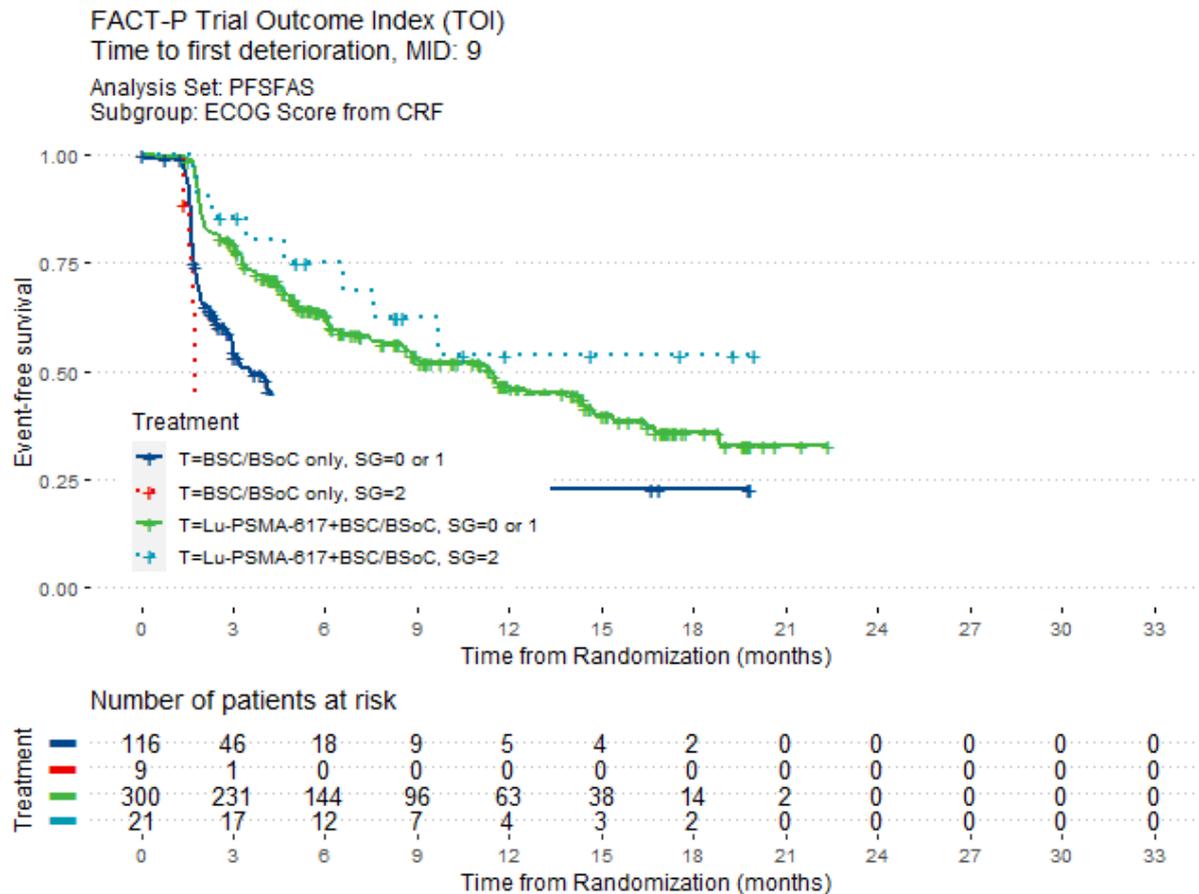


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P - TOI (9 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ECOG Score zu Studienbeginn) (PFS-FAS)

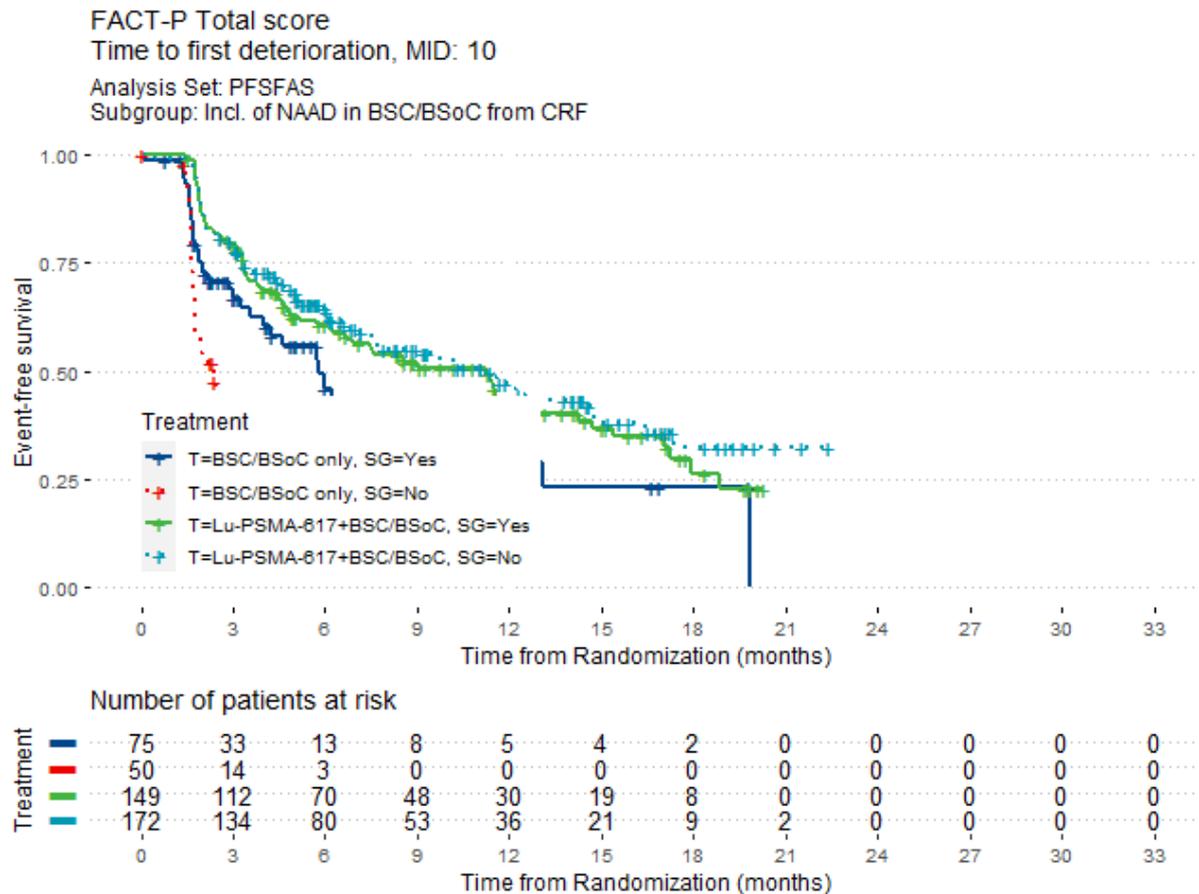


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P - FACT-P (10 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS)

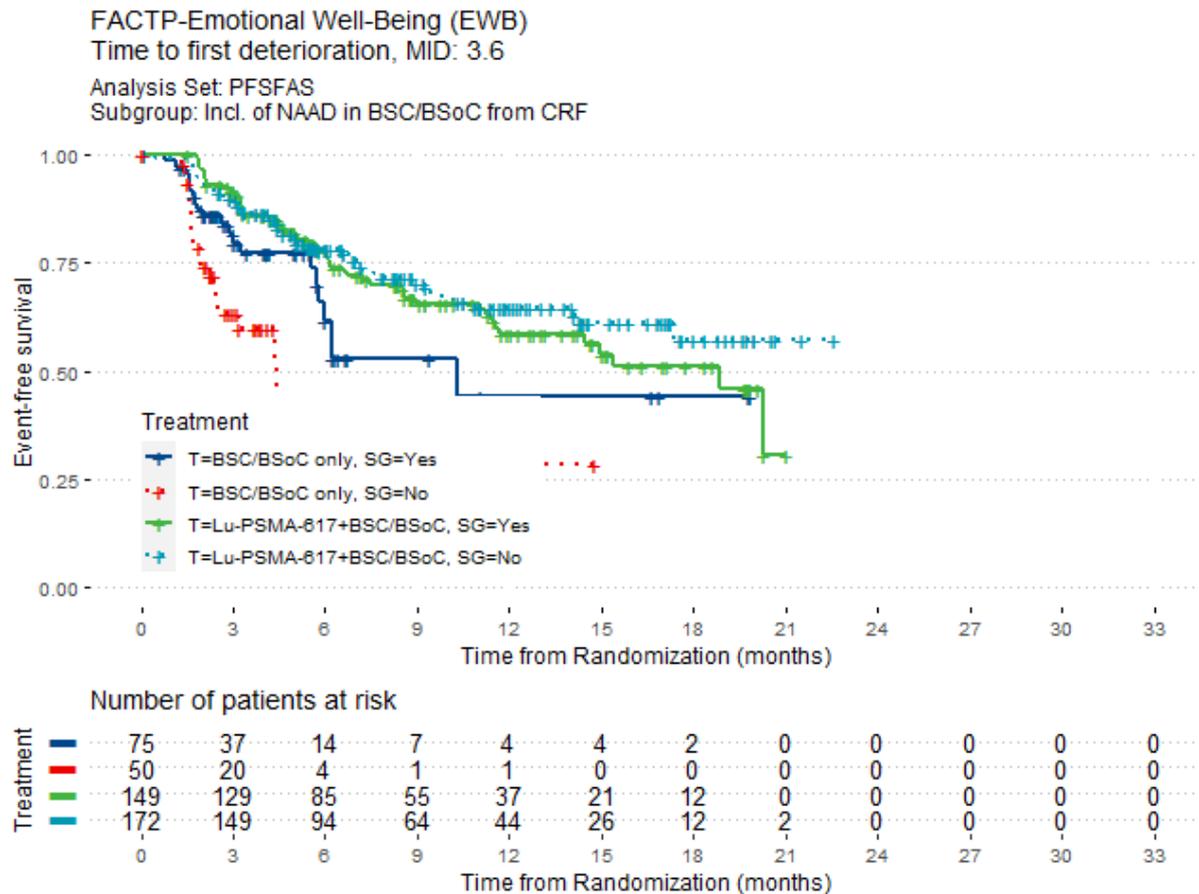


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P - EWB (3,6 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS)

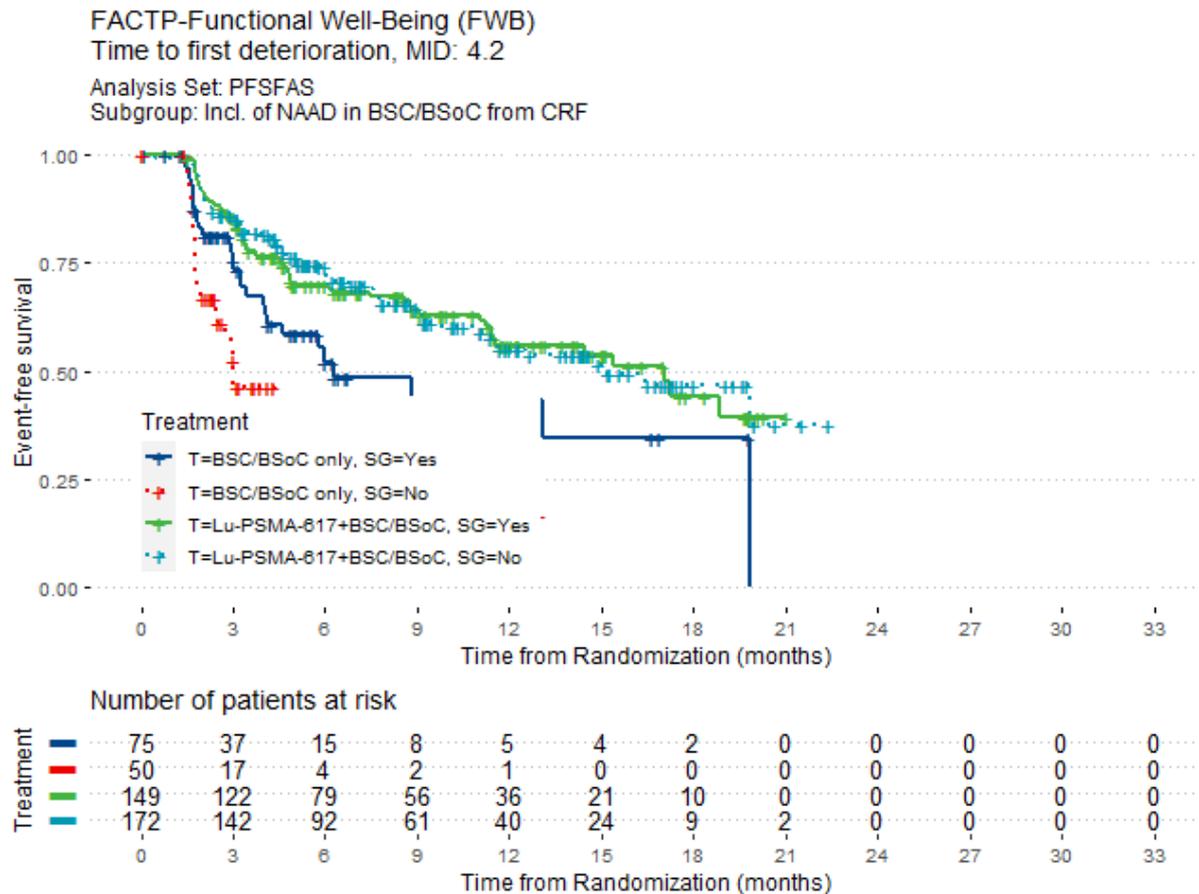


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P - FWB (4,2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS)

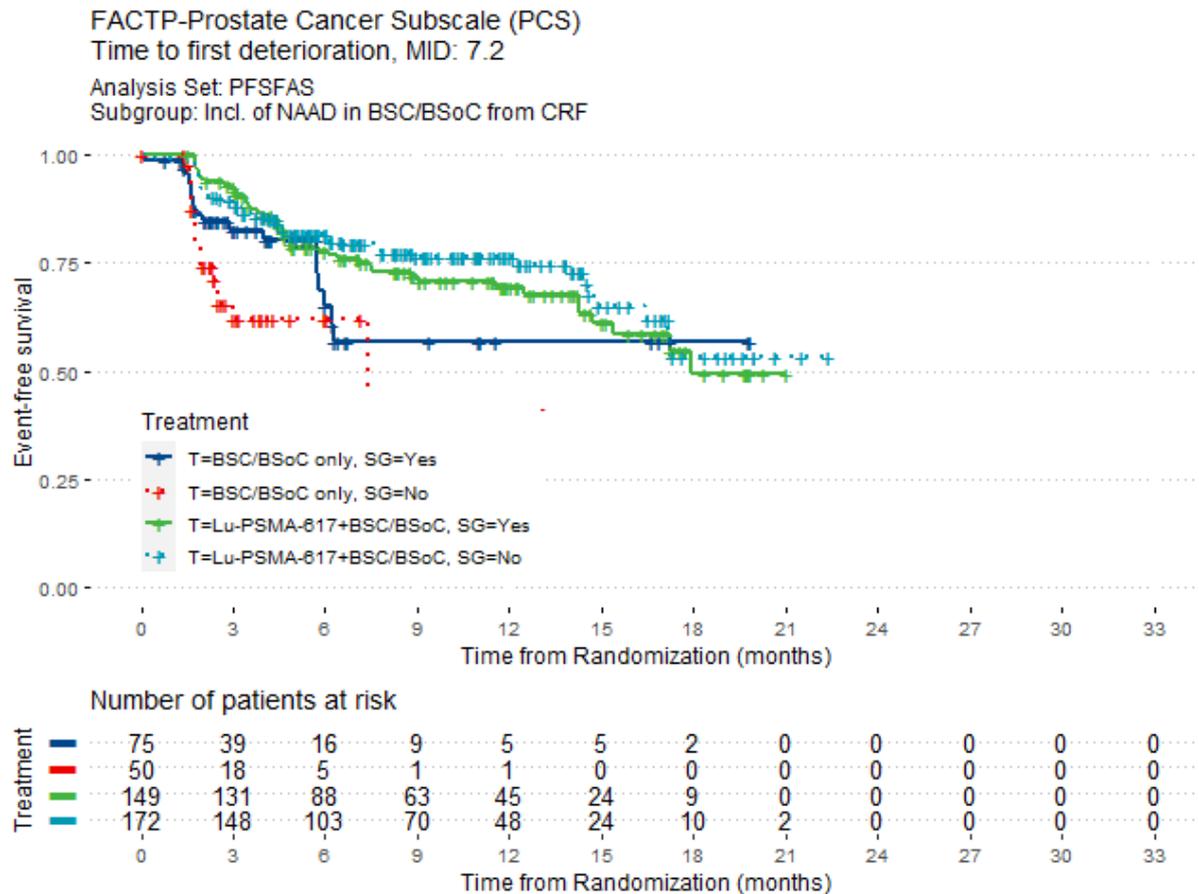


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P - PCS (7,2 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS)

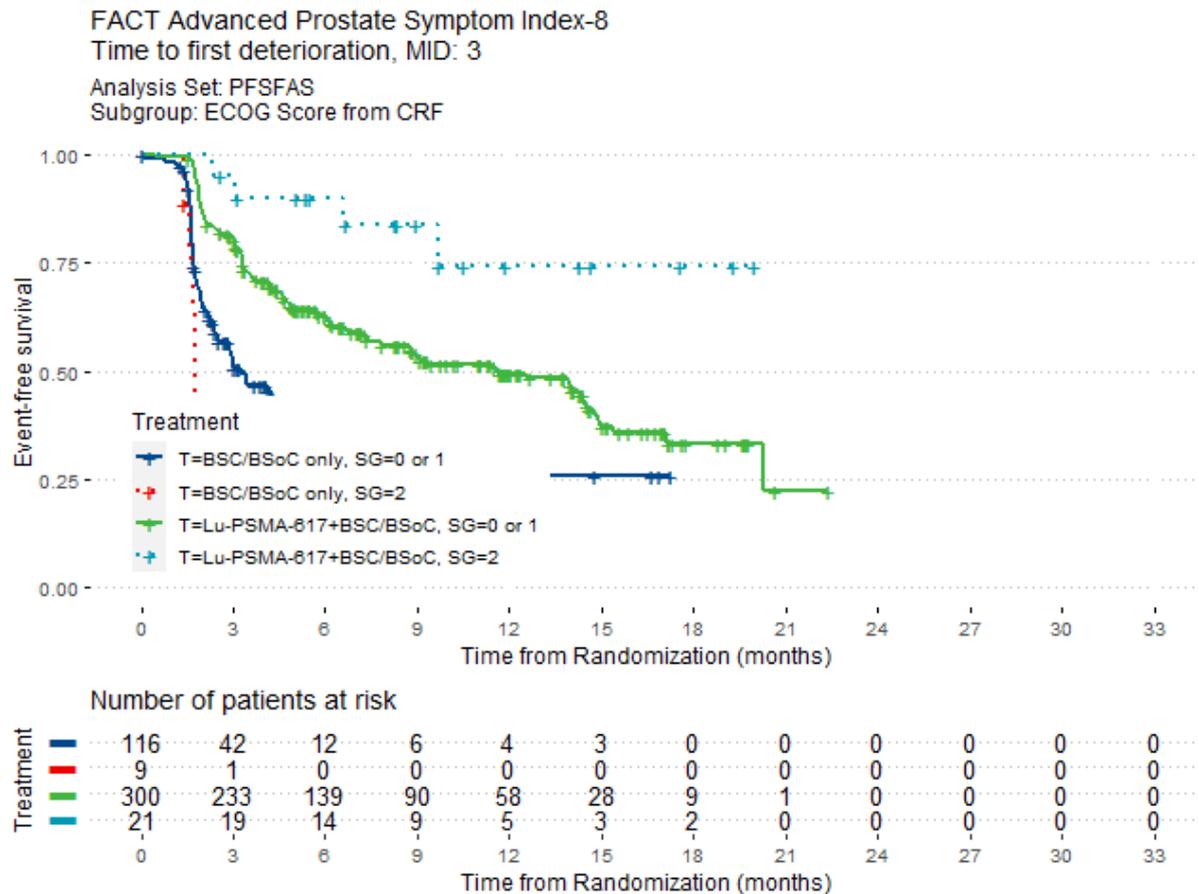


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – FAPSI-8 (3 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ECOG Score zu Studienbeginn) (PFS-FAS)

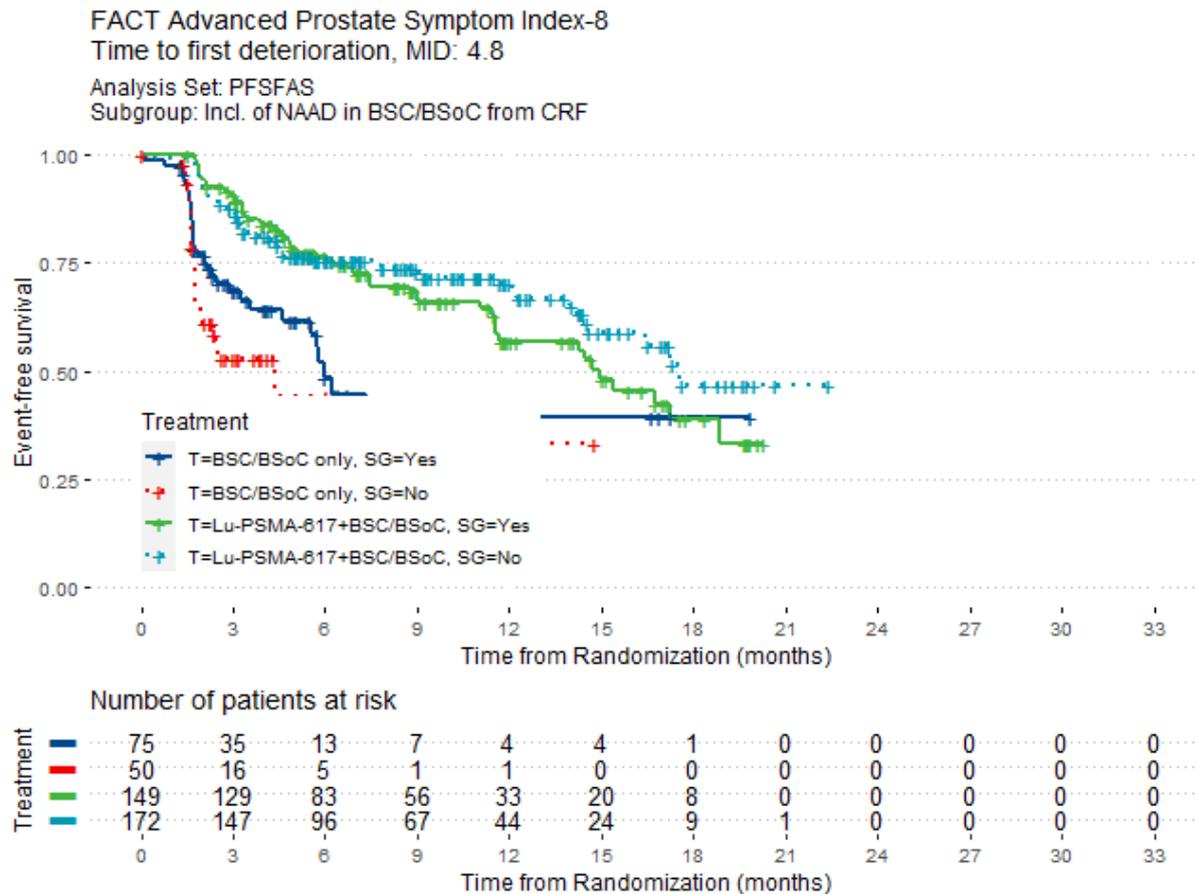


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P – FAPSI-8 (4,8 Punkte) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS)

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

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtraten UE (PFS-FAS Safety Analysis Set)

Gesamtraten UE Subgruppen	<sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Gesamtraten UE</b>							
<b>Schwerwiegende UE</b>							
ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie							
Nein	201	69 (34,3)	20,04 [n.e.; n.e.]	68	23 (33,8)	4,67 [n.e.; n.e.]	0,41 [0,25; 0,67]; <0,001
Ja	165	67 (40,6)	15,18 [n.e.; n.e.]	99	25 (25,3)	13,34 [n.e.; n.e.]	0,82 [0,51; 1,32]; 0,415
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							
<sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; IU: International Unit(s); n/N: Anzahl Patienten; n.e.: nicht erreicht/nicht schätzbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis							

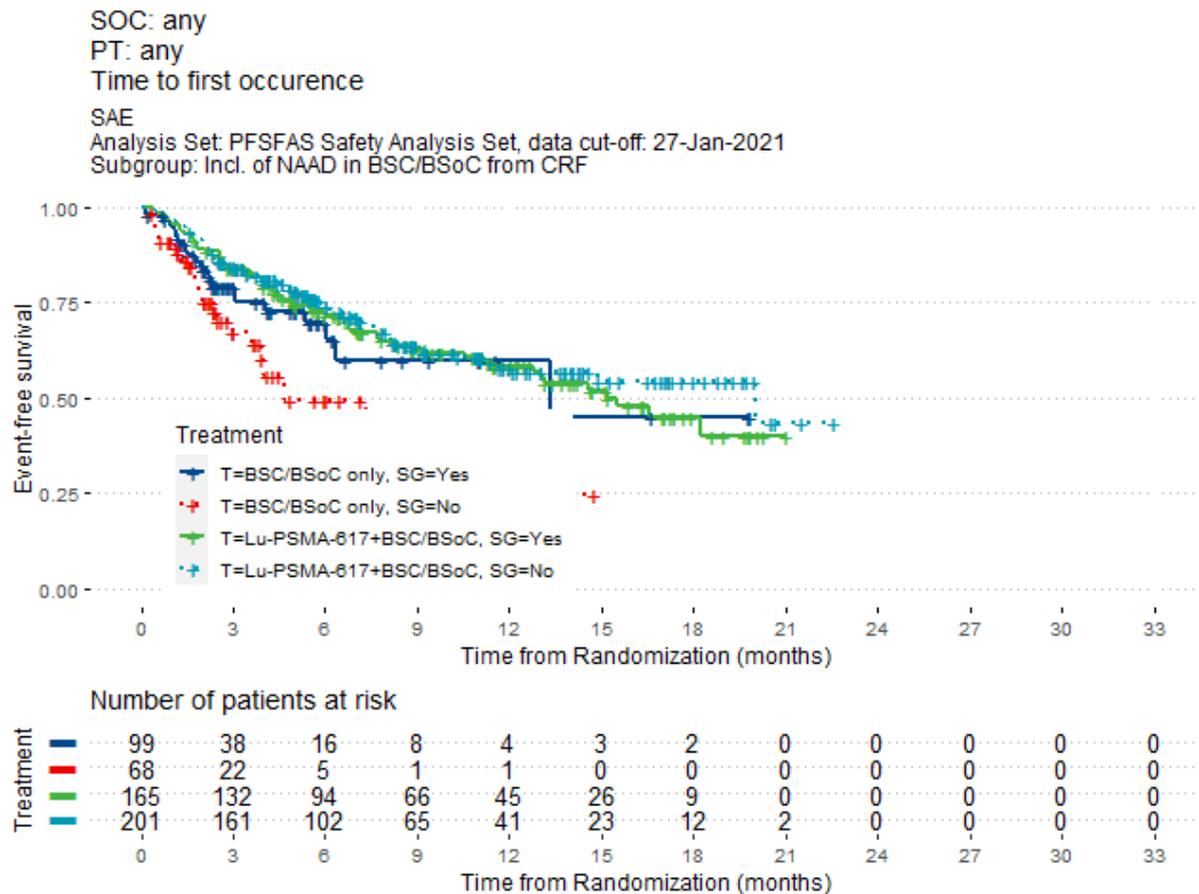


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtraten UE – Schwerwiegende UE aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS Safety Analysis Set)

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten (PFS-FAS Safety Analysis Set)

Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten Subgruppen	<sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten</b>							
<b>Schwerwiegende UE</b>							
ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie							
Nein	201	65 (32,3)	20,04 [n.e.; n.e.]	68	23 (33,8)	4,67 [n.e.; n.e.]	0,38 [0,23; 0,64]; <0,001
Ja	165	64 (38,8)	15,51 [n.e.; n.e.]	99	21 (21,2)	13,34 [n.e.; n.e.]	0,95 [0,57; 1,58]; 0,841
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							
<sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; IU: International Unit(s); n/N: Anzahl Patienten; n.e.: nicht erreicht/nicht schätzbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis							

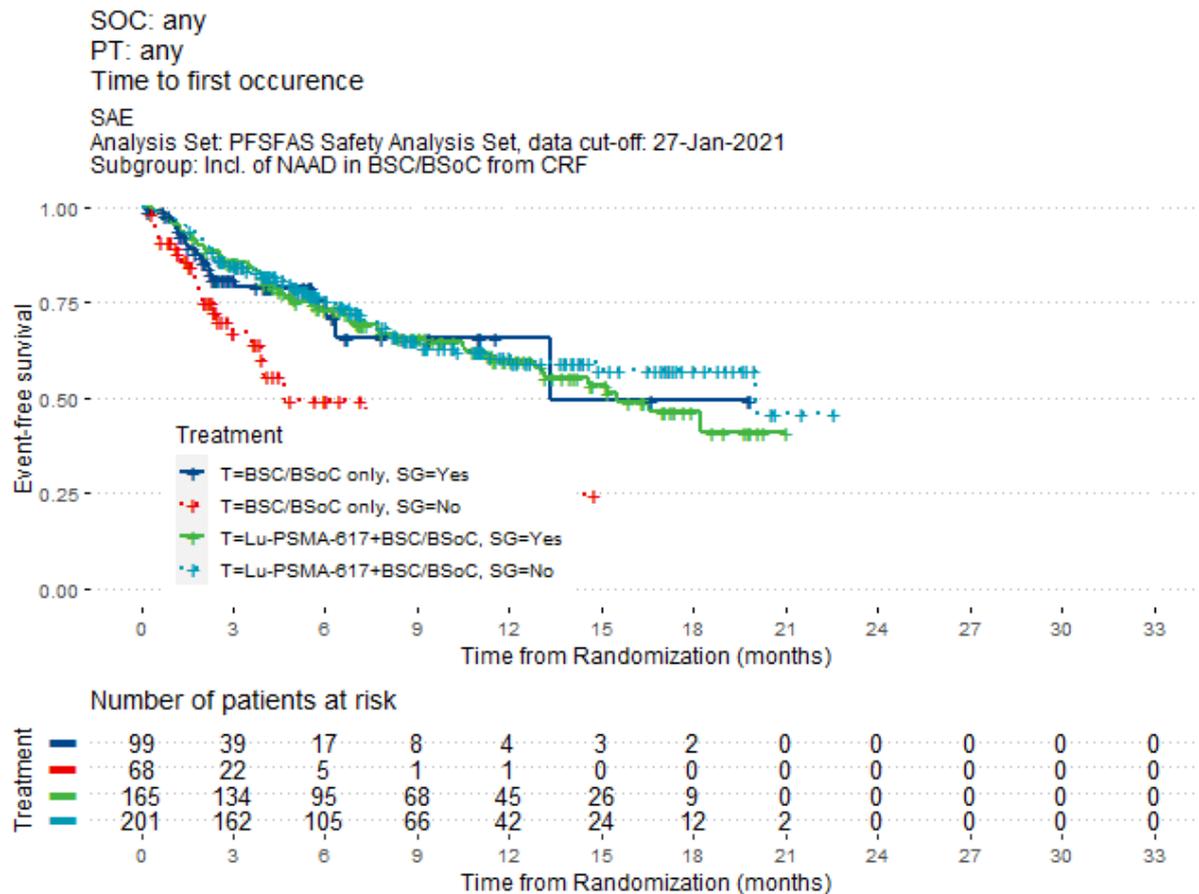


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten – Schwerwiegende UE aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS Safety Analysis Set)

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für Endpunkt AESI (PFS-FAS Safety Analysis Set)

AESI Subgruppen	<sup>(177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>AESI</b>							
<b>Fatigue (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>							
ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie							
Nein	201	11 (5,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	68	2 (2,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,99 [0,21; 4,64]; 0,989
Ja	165	13 (7,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	99	0	n.e. [n.e.; n.e.]	33,49 [0,12; 9.351,44]; 0,222
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. <sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; IU: International Unit(s); n/N: Anzahl Patienten; n.e.: nicht erreicht/nicht schätzbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis							

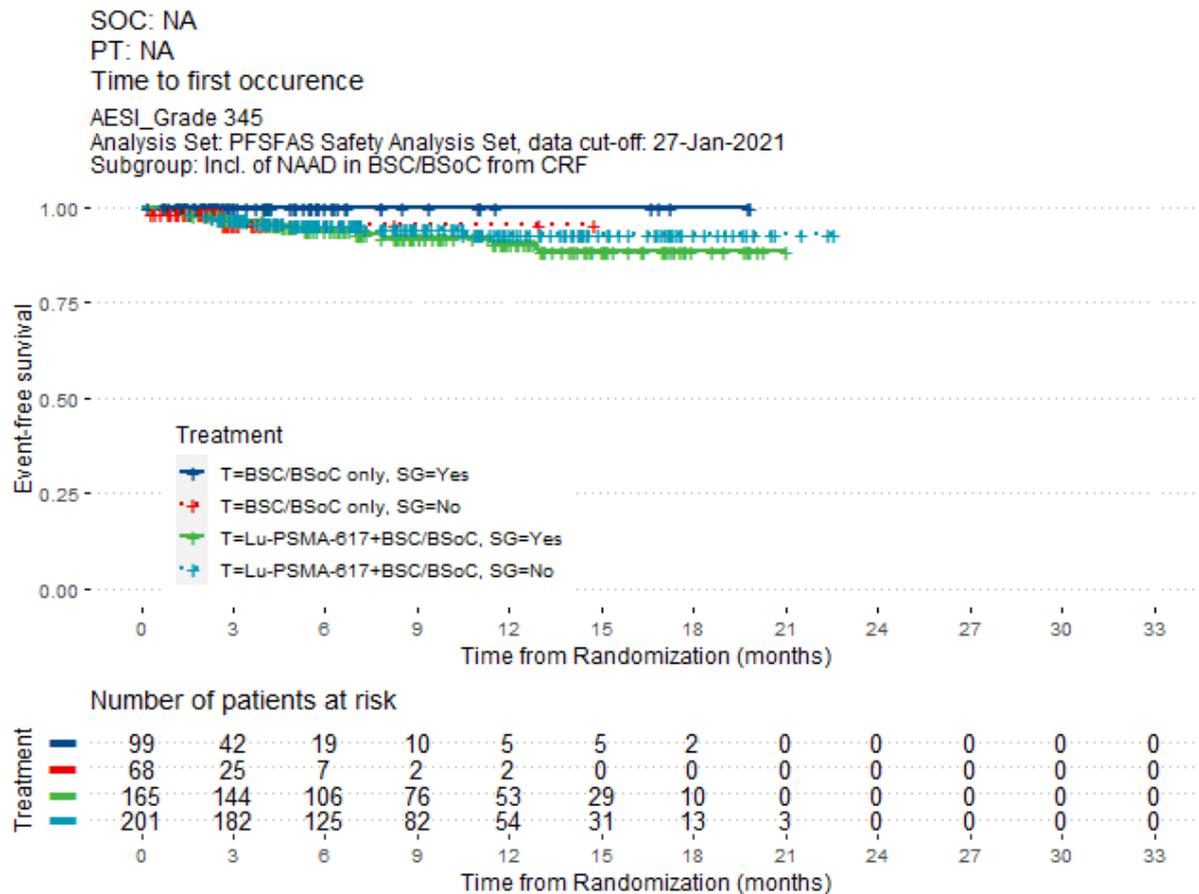


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt AESI (Fatigue (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS Safety Analysis Set)

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE nach SOC/PT jeglichen Schweregrads (PFS-FAS Safety Analysis Set)

UE nach SOC/PT Subgruppen	<sup>(177)</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid			<sup>(177)</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>UE nach SOC/PT jeglichen Schweregrads</b>							
<b>PT Erbrechen</b>							
ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie							
Nein	201	38 (18,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	68	8 (11,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,06 [0,49; 2,31]; 0,881
Ja	165	33 (20,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	99	3 (3,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	4,32 [1,31; 14,25]; 0,016
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							
<sup>177</sup> Lu: Lutetium-177; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; IU: International Unit(s); n/N: Anzahl Patienten; n.e.: nicht erreicht/nicht schätzbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis							

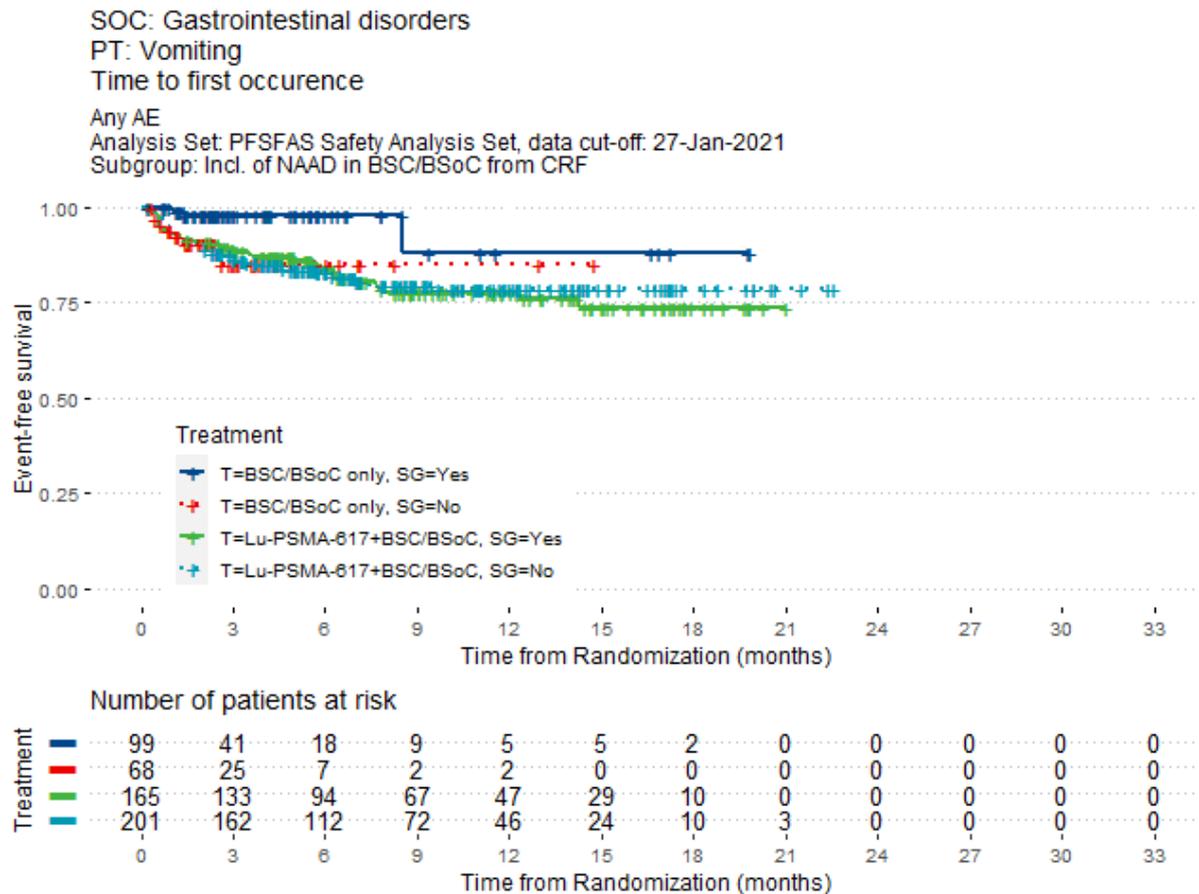


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UE nach SOC/PT jeglichen Schweregrads (PT Erbrechen) aus RCT mit der randomisierten Studienmedikation (Subgruppenanalyse ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie) (PFS-FAS Safety Analysis Set)

#### Fazit zu Subgruppenanalysen zur diagnostisch-therapeutischen Kette bestehend aus Gozetotid und (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan

Subgruppenanalysen nach den in Abschnitt 4.2.5.5 angeführten Merkmalen wurden für sämtliche Analysen der patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt (siehe Tabelle 4-80). Dies führt zu einer großen Anzahl statistischer Tests. Aufgrund der entstehenden multiplen Testproblematik ist bei einem angenommenen Signifikanzniveau von  $\alpha=5\%$  von einer hohen Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art auszugehen, das heißt eine Nullhypothese (hier: kein Interaktionseffekt) fälschlicherweise abzulehnen und auf einen Interaktionseffekt zu schließen. Die Anzahl der Subgruppenanalysen, die einen Interaktionstest mit  $p < 0,05$  hatten, war im Bereich der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl. Außerdem zeigte sich kein eindeutiges Muster über die analysierten Endpunkte hinweg.

In der Gesamtschau ist somit nicht davon auszugehen, dass es sich bei den identifizierten Effektmodifikationen und Unterschieden innerhalb der Subgruppen um tatsächliche Signale

handelt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf der gesamten Studienpopulation.

#### 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).*

#### VISION

- Studienbericht [40]
- Protokoll [55]
- SAP [6]
- Registereinträge [44–48]
- Publikationen (enthält auch gefundene Treffer von Registereinträgen aus der bibliografischen Literaturrecherche) [38, 39, 44, 45]
- Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G BA: [2, 37, 49–53]
- Ergänzende Analysen zur Studie VISION (siehe Anhang 4-G und separater Anhang 4-H mit Kaplan-Meier-Kurven)

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

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

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

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer*

**Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in

drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-89: 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 4-90: 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 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-92: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-93: 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 4-94: 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 4-95: 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 4-96: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

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 Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

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

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

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

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

Tabelle 4-97: 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 4-98: 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.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Gegenstand dieses Nutzenbewertungsverfahrens ist die Bewertung des Zusatznutzens von Gozetotid. Für das Nutzenbewertungsverfahren zu Gozetotid wurde die Studie VISION identifiziert.

Die Studie VISION untersucht die diagnostisch-therapeutische Kette, bestehend aus Gozetotid und (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan, als Ganzes. Hierdurch ist die diagnostische Intervention über die nachfolgende Behandlung mit patientenrelevanten Endpunkten unmittelbar verknüpft [5]. Daher lassen sich mit der Studie VISION Aussagen zum Zusatznutzen für die vorliegende Nutzenbewertung treffen.

Die vorliegend betrachtete Zulassungsstudie VISION ist eine randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte und multizentrisch durchgeführte Phase-III-Studie. Somit entspricht die Studie VISION der Evidenzstufe 1b gemäß VerFO des G-BA [10]. Die Studie entspricht den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden geplant und durchgeführt.

In der Studie VISION stand dem Prüfarzt eine Auswahl von mehreren BSC/BSoC-Optionen zur Verfügung. Die in Abschnitt 4.3.1.2.1.1 beschriebenen Ausführungen in Verbindung mit den Anforderungen des G-BA zeigen, dass alle in der VISION-Studie zur Verfügung stehenden BSC/BSoC Optionen adäquat umgesetzt wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1.4).

Alle vorliegend betrachteten Endpunkte wurden adäquat operationalisiert, sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2ff). Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene (Wirksamkeit/Verträglichkeit) ist als niedrig einzustufen (siehe Anhang 4-F). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen [38, 39] bestätigen die Robustheit der Ergebnisse.

Die prädefinierten Subgruppenanalysen ergaben in der Gesamtsicht homogene und konsistente Ergebnisse zu Gunsten von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan zuzüglich zu BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC alleine bezüglich relevanter demographischer und prognostischer Faktoren (siehe Abschnitt 4.3.1.3.8.2).

Die Studie VISION wurde bis auf einen Patienten ausschließlich in OECD-Ländern (über 99% aller randomisierten Patienten) durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6), weshalb die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Insgesamt bietet die Studie VISION eine hohe qualitative Ergebnissicherheit bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie VISION ist daher als hoch einzustufen.

Aufgrund der hohen Aussagekraft der Studie VISION ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt mit einem „Hinweis“ zu bewerten.

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

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

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

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

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

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

##### **4.4.2.1 Eignung der Studie VISION zur Bewertung des unabhängigen Zusatznutzen von Gozetotid**

Gegenstand dieses Nutzenbewertungsverfahrens ist die Bewertung des Zusatznutzens von Gozetotid. Für das Nutzenbewertungsverfahren zu Gozetotid wurde die Studie VISION identifiziert.

Laut Methodenpapier des IQWiG zeichnen sich diagnostische Verfahren dadurch aus, dass ihr gesundheitsbezogener Nutzen (oder Schaden) im Wesentlichen erst dadurch zustande kommt, dass sich an sie therapeutische oder präventive Verfahren anschließen [5]. Relevant ist hierbei der Nachweis, dass eine – auch diagnostische – Intervention am Ende der Behandlungskette Effekte in patientenrelevanten Endpunkten erzielt.

Die Studie VISION untersucht die diagnostisch-therapeutische Kette, bestehend aus Gozetotid und (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan, als Ganzes. Hierdurch ist die diagnostische Intervention über die nachfolgende Behandlung mit patientenrelevanten Endpunkten

unmittelbar verknüpft [5]. Daher lassen sich mit der Studie VISION Aussagen zum Zusatznutzen für die vorliegende Nutzenbewertung treffen.

#### 4.4.2.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie VISION

In der randomisierten, unverblindeten aktiv-kontrollierten und multizentrisch durchgeführten Phase III-Studie VISION wurden, nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid, die Wirksamkeit und Sicherheit von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan zuzüglich zu BSC/BSoC im Vergleich zu BSC/BSoC alleine untersucht. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden.

In der Studie VISION wurde eine Vielzahl von BSC/BSoC-Optionen angewandt, um sicherzustellen, dass die Patienten optimal behandelt wurden. Keine dieser BSC/BSoC-Optionen war vorgeschrieben, aber jede dieser Optionen war erlaubt. Durch diese Flexibilität wurde sichergestellt, dass die Ärzte die verfügbaren Optionen verabreichen durften, um die Versorgung und die Lebensqualität der Patienten zu optimieren. Darüber hinaus gab es keine spezifische BSC/BSoC-Option, die alle randomisierten Patienten erhielten, um den gewünschten Behandlungserfolg zu erzielen. Alle in der VISION-Studie zur Verfügung stehenden BSC/BSoC Optionen (Unterstützende Maßnahmen, Ketoconazol, Antiandrogene, ARPIs, externe Strahlentherapie, Brachytherapie und knochenspezifische Wirkstoffe) erfüllen die Anforderungen des G-BA und sind somit adäquat umgesetzt worden. Die vom G-BA bestimmte zVT enthält Cabazitaxel, eine in der VISION Studie nicht erlaubte zytotoxische Chemotherapie. In die Studie VISION wurden Patienten eingeschlossen, welche bereits einen maximalen Behandlungserfolg durch mindestens eine vorangegangene Chemotherapie und mindestens einen ARPI erzielt haben. Somit haben die Patienten, die in die VISION-Studie eingeschlossen wurden, ihre patientenindividuell am besten geeignete Therapie erhalten. Für eine Aufteilung der Patienten hinsichtlich ihrer Eignung für bestimmte Therapien liegen gemäß einem früheren Verfahren zudem keine hinreichend geeigneten Kriterien vor [20].

Die Studie VISION entspricht der Evidenzstufe 1b gemäß VerfO des G-BA und bietet eine hohe qualitative Ergebnissicherheit bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte. Die Studie VISION wurde bis auf einen Patienten ausschließlich in OECD-Ländern (über 99% aller randomisierten Patienten) durchgeführt, weshalb die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie VISION ist daher als hoch einzustufen.

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird anhand der Ergebnisse der Studie VISION folgendermaßen klassifiziert:

- Hinweis: Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen ( $p \leq 0,05$ )
- Anhaltspunkt: Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen ( $p \leq 0,05$ )

In der Tabelle 4-99 werden die Ergebnisse der Studie VISION und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst.

Tabelle 4-99: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie VISION

<b>Studie VISION</b> <b>Patienten, die ab dem 05.03.2019</b> <b>randomisiert wurden</b> <b>Endpunkt RCT</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidetraxetan +</b> <b>BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach</b> <b>PSMA-PET/CT-Diagnostik mit</b> <b>Gozetotid</b> <b>HR [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>Ableitung des</b> <b>Zusatznutzens und</b> <b>der</b> <b>Wahrscheinlichkeit</b> <b>der Aussage</b>
<b>Endpunkt Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	0,63 [0,50; 0,78]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>Endpunkte Morbidität</b>		
<b>Radiographisches progressionsfreies Überleben</b>		
Radiographisches progressionsfreies Überleben	0,42 [0,32; 0,54]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis</b>		
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (inkl. Tod)	0,49 [0,39; 0,60]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (exkl. Tod)	0,36 [0,23; 0,56]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>Schmerzen</b>		
<b>Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF</b>		
Stärkster Schmerz (2 Punkte <sup>a</sup> )	0,44 [0,32; 0,60]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Stärkster Schmerz (1,5 Punkte <sup>b</sup> )	0,44 [0,32; 0,60]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Schmerzintensität (2 Punkte <sup>a</sup> )	0,40 [0,27; 0,58]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Schmerzintensität (1,5 Punkte <sup>b</sup> )	0,43 [0,31; 0,61]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

<b>Studie VISION</b> <b>Patienten, die ab dem 05.03.2019</b> <b>randomisiert wurden</b> <b>Endpunkt RCT</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan +</b> <b>BSC/BSoc vs. BSC/BSoc nach</b> <b>PSMA-PET/CT-Diagnostik mit</b> <b>Gozetotid</b> <b>HR [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>Ableitung des</b> <b>Zusatznutzens und</b> <b>der</b> <b>Wahrscheinlichkeit</b> <b>der Aussage</b>
Beeinträchtigung durch Schmerz (2 Punkte <sup>a</sup> )	0,54 [0,38; 0,79]; 0,001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Beeinträchtigung durch Schmerz (1,5 Punkte <sup>b</sup> )	0,57 [0,41; 0,81]; 0,001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
<b>Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P</b>		
Ich habe Schmerzen (0,6 Punkte <sup>b</sup> )	0,40 [0,30; 0,54]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
<b>Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums</b>		
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums	0,51 [0,42; 0,62]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums ohne klinische Progression oder Tod	0,58 [0,42; 0,80]; 0,001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS</b>		
<b>Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS</b>		
EQ-5D VAS (15 Punkte <sup>b</sup> )	0,49 [0,36; 0,68]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P</b>		
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels FACT-P</b>		
FACT-G (9 Punkte <sup>a</sup> )	0,42 [0,31; 0,57]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FACT-G (16,2 Punkte <sup>b</sup> )	0,35 [0,24; 0,52]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
TOI (9 Punkte <sup>a</sup> )	0,45 [0,33; 0,60]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

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

<b>Studie VISION</b> <b>Patienten, die ab dem 05.03.2019</b> <b>randomisiert wurden</b> <b>Endpunkt RCT</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan +</b> <b>BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach</b> <b>PSMA-PET/CT-Diagnostik mit</b> <b>Gozetotid</b> <b>HR [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>Ableitung des</b> <b>Zusatznutzens und</b> <b>der</b> <b>Wahrscheinlichkeit</b> <b>der Aussage</b>
TOI (15,6 Punkte <sup>b</sup> )	0,34 [0,24; 0,49]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FACT-P (10 Punkte <sup>a</sup> )	0,44 [0,33; 0,59]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FACT-P (23,4 Punkte <sup>b</sup> )	0,31 [0,21; 0,46]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
PWB (4,2 Punkte <sup>b</sup> )	0,40 [0,29; 0,56]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
SFWB (4,2 Punkte <sup>b</sup> )	0,81 [0,50; 1,30]; 0,381	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
EWB (3,6 Punkte <sup>b</sup> )	0,44 [0,30; 0,64]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FWB (4,2 Punkte <sup>b</sup> )	0,44 [0,32; 0,61]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
PCS (7,2 Punkte <sup>b</sup> )	0,49 [0,33; 0,73]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FAPSI-8 (3 Punkte <sup>a</sup> )	0,38 [0,28; 0,51]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FAPSI-8 (4,8 Punkte <sup>b</sup> )	0,37 [0,26; 0,52]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
<b>Verträglichkeit</b>		
<b>Gesamtraten UE</b>		
Jegliches UE	0,97 [0,80; 1,18]; 0,778	nicht anwendbar <sup>c</sup>
UE Grad ≥ 3	0,74 [0,55; 0,98]; 0,038	Zusatznutzen: Ausmaß gering;

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

<b>Studie VISION</b> <b>Patienten, die ab dem 05.03.2019</b> <b>randomisiert wurden</b> <b>Endpunkt RCT</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan +</b> <b>BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach</b> <b>PSMA-PET/CT-Diagnostik mit</b> <b>Gozetotid</b> <b>HR [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>Ableitung des</b> <b>Zusatznutzens und</b> <b>der</b> <b>Wahrscheinlichkeit</b> <b>der Aussage</b>
		Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwerwiegende UE	0,61 [0,43; 0,86]; 0,004	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>Therapieabbruch aufgrund UE</b>		
Therapieabbruch beider Komponenten ( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan und BSC/BSoC) aufgrund UE	0,19 [0,09; 0,42]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Therapieabbruch entweder von ( <sup>177</sup> Lu)- Lutetiumvipivotidtraxetan oder BSC/BSoC aufgrund UE	0,98 [0,54; 1,77]; 0,940	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<b>Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten</b>		
Jegliches UE	0,97 [0,80; 1,18]; 0,778	nicht anwendbar <sup>c</sup>
UE Grad ≥ 3	0,79 [0,58; 1,07]; 0,121	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE	0,64 [0,45; 0,91]; 0,013	Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>AESI<sup>d</sup></b>		
<b>Trockener Mund</b>		
Jeglicher Schweregrad	26,06 [6,45; 105,33]; <0,001	Größerer Schaden
CTCAE-Grad 1-2	26,06 [6,45; 105,33]; <0,001	
<b>Myelosuppression</b>		
Jeglicher Schweregrad	1,91 [1,29; 2,82]; 0,001	Größerer Schaden
CTCAE-Grad 1-2	1,97 [1,30; 3,00]; 0,001	
CTCAE-Grad ≥ 3	2,16 [1,11; 4,19]; 0,020	
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>		
Jeglicher Schweregrad	1,62 [1,09; 2,40]; 0,015	Größerer Schaden
CTCAE-Grad 1-2	1,64 [1,10; 2,44]; 0,014	
<b>Auswirkungen auf die Nieren</b>		
Schwerwiegend	0,18 [0,05; 0,74]; 0,009	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Studie VISION Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden Endpunkt RCT	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotidetraxetan + BSC/BSoc vs. BSC/BSoc nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid HR [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<b>UE nach SOC/PT<sup>d</sup></b>		
<b>UE nach SOC/PT jeglichen Schweregrads</b>		
SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	1,85 [1,26; 2,72]; 0,001	Größerer Schaden
PT Leukopenien	3,30 [1,18; 9,26]; 0,016	Größerer Schaden
PT Lymphopenien	2,88 [1,23; 6,75]; 0,011	Größerer Schaden
PT Thrombozytopenien	2,44 [1,11; 5,35]; 0,022	Größerer Schaden
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2,04 [1,54; 2,70]; <0,001	Größerer Schaden
PT Diarrhö	5,09 [1,85; 14,02]; <0,001	Größerer Schaden
PT Mundtrockenheit	51,27 [7,17; 366,89]; <0,001	Größerer Schaden
PT Übelkeit	1,49 [1,00; 2,24]; 0,049	Größerer Schaden
PT Erbrechen	1,98 [1,04; 3,76]; 0,034	Größerer Schaden
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	0,32 [0,12; 0,86]; 0,018	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Harnwegsinfektionen	11,53 [1,58; 84,10]; 0,002	Größerer Schaden
PT Dyspnoe	0,54 [0,30; 0,96]; 0,035	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) nach SOC/PT</b>		
SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	2,22 [1,14; 4,30]; 0,015	Größerer Schaden
PT Lymphopenien	7,82 [1,05; 58,03]; 0,017	Größerer Schaden
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,28 [0,13; 0,57]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Rückenmarkskompression	0,06 [0,01; 0,22]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>Schwerwiegende UE nach SOC/PT</b>		
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,33 [0,16; 0,66]; 0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Rückenmarkskompression	0,06 [0,01; 0,22]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich;

Studie VISION Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden Endpunkt RCT	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid HR [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
		Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<p>a: Prädefiniertes Responsekriterium [6]  b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage  c: Ergänzende Darstellung, da gemäß Spruchpraxis des G-BA in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sein können  d: Darstellung beschränkt auf Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied.</p> <p><sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; AESI: UE von besonderem Interesse; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol 5-Dimensions; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAPSI-8: FACT Advanced Prostate Symptom Index – 8 Items; FWB: Funktionales Wohlbefinden; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PCS: Prostatakarzinom-Subskala; PT: Preferred Term; PWB: Physisches Wohlbefinden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SFWB: Soziales/Familiäres Wohlbefinden; SOC: System Organ Class; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Neben den Ergebnissen bzgl. des Vergleichs von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC wurden in der Studie VISION auch unerwünschte Ereignisse zu allen Patienten erhoben, welche vor der randomisierten Studienmedikation eine Dosis Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid erhielten (keine vergleichende Betrachtung)<sup>19</sup>. Diesbezüglich zeigten sich nur geringe UE-Raten, die allerdings zum Teil auch auf eine etwaige vor Randomisierung bestehende Behandlung mit BSC/BSoC zurückzuführen sein könnten. Laut EMA ergaben sich aus der für die Zulassung vorliegenden Evidenz keine kritischen Befunde im Sinne von Risiken und unerwünschten Wirkungen, sodass das Verträglichkeitsprofil von Gozetotid als akzeptabel bewertet wurde [66].

#### 4.4.2.3 Beschreibung des Zusatznutzens von Gozetotid

Für die Gesamtschau der Ergebnisse aus der Studie VISION bei erwachsenen Patienten mit progredientem PSMA-positivem mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt und deren PSMA-Positivität mit Gozetotid diagnostiziert wurde, sind aus Sicht von Novartis folgende Ergebnisse maßgeblich:

- **Mortalität**

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben

<sup>19</sup> Der diesbzgl. Zeitraum war definiert als der Zeitraum vom Tag der Verabreichung von Gallium-(<sup>68</sup>Ga)Gozetotid bis zu 6 Tagen nach dem Tag der Verabreichung von Gallium-(<sup>68</sup>Ga)Gozetotid, sofern dieser Zeitraum vor Zyklus 1 Tag 1 lag.

- **Morbidität**
  - ***Radiographisches progressionsfreies Überleben:***  
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
  - ***Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis (exkl. Tod)***  
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
  - ***Schmerzen:***  
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
  - ***Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS:***  
Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen
- **Lebensqualität**  
Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen bei gesundheitsbezogener Lebensqualität mittels FACT-P
- **Verträglichkeit**  
Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

In der Gesamtschau unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zeigt sich aus Sicht von Novartis eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens. Dies entspricht einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Gegenstand dieses Nutzenbewertungsverfahrens ist die Bewertung des Zusatznutzens von Gozetotid. Für das Nutzenbewertungsverfahren zu Gozetotid wurde die Studie VISION identifiziert.

Laut Methodenpapier des IQWiG zeichnen sich diagnostische Verfahren dadurch aus, dass ihr gesundheitsbezogener Nutzen (oder Schaden) im Wesentlichen erst dadurch zustande kommt, dass sich an sie therapeutische oder präventive Verfahren anschließen [5]. Relevant ist hierbei der Nachweis, dass eine – auch diagnostische – Intervention am Ende der Behandlungskette Effekte in patientenrelevanten Endpunkten erzielt.

Die Studie VISION untersucht die diagnostisch-therapeutische Kette, bestehend aus Gozetotid und (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan, als Ganzes. Hierdurch ist die diagnostische Intervention über die nachfolgende Behandlung mit patientenrelevanten Endpunkten unmittelbar verknüpft [5]. Daher lassen sich mit der Studie VISION Aussagen zum Zusatznutzen für die vorliegende Nutzenbewertung treffen.

Fazit zur Ableitung des Zusatznutzens für Gozetotid

Als einziges zugelassenes Arzneimittel zur Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist, ermöglicht das Locametz<sup>®</sup>-Multidosekit die bedarfsgerechte Herstellung eines PSMA-gerichteten PET-Tracers durch einfache Rekonstitution und Radiomarkierung ohne die Notwendigkeit einer nachträglichen Aufreinigung des radiomarkierten Produkts. Dies vereinfacht die PSMA-gerichtete Diagnostik in der Praxis und erhöht gleichzeitig die Anwendungssicherheit. Durch das Cold-Kit-Prinzip, also die Bereitstellung eines nicht radioaktiv-markierten Ausgangsprodukts, erhöht sich dabei die Flexibilität in der Anwendung. Gozetotid kann ungeöffnet bei Raumtemperatur (unter 25°C) bis zu einem Jahr gelagert werden und so am radiologischen Zentrum vorgehalten werden [7, 8].

In der Gesamtschau unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zeigt sich aus Sicht von Novartis für Gozetotid ein erheblicher Zusatznutzen. Dieser erhebliche Zusatznutzen ergibt sich aus den auf die Diagnostik mit Gozetotid folgende Behandlung mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan und den hiermit erzielten Effekten auf patientenrelevante Endpunkte.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist	erheblich
mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen	

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>20</sup>, Molenberghs 2010<sup>21</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>22</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>23</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>20</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>21</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>22</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>23</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, 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. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2024-B-067. Gozetotid zur Behandlung bei Erwachsenen mit Prostatakrebs. 25. Juni 2024; 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan (Prostatakarzinom, Kombination mit Androgendeprivationstherapie, PSMApositiv, metastasiert, kastrationsresistent, Progredienz nach Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie). Vom 6. Juli 2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9844/2023-07-06\\_AM-RL-XII\\_%28177Lu%29Lutetiumvipivotidtraxetan\\_D-894\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9844/2023-07-06_AM-RL-XII_%28177Lu%29Lutetiumvipivotidtraxetan_D-894_TrG.pdf), aufgerufen am 28.06.2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. 08.04.2024; 2024.
4. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Pluvicto®. Stand: März 2024; 2024.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 7.0 vom 19.09.2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
6. Endocyte, Inc. Statistical Analysis Plan: VISION: AN INTERNATIONAL, PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY OF 177LU-PSMA-617 IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PROGRESSIVE PSMA-POSITIVE METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (MCRPC). Version 3.0, 18 January 2021; 2021.
7. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Locametz® 25 Mikrogramm Kit. Stand: März 2024; 2024.
8. Satpati D. Recent Breakthrough in (68)Ga-Radiopharmaceuticals Cold Kits for Convenient PET Radiopharmacy. *Bioconjug Chem* 2021; 32(3):430–47.
9. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist; 2023. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, aufgerufen am 24.06.2024.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024 B6 in Kraft getreten am 20. Februar 2024; 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO\\_2023-10-19\\_iK\\_2024-02-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-019. <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (2. Juni 2020); 2020.
12. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 2017. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
13. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34(12):1402–18.
14. Flaig TW, Potluri RC, Ng Y, Todd MB, Mehra M, Higano CS. Disease and Treatment Characteristics of Men Diagnosed With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer in Real Life: Analysis From a Commercial Claims Database. *Clinical genitourinary cancer* 2017; 15(2):273-279.e1.
15. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2005; 16(4):579–84.
16. So A, Chin J, Fleshner N, Saad F. Management of skeletal-related events in patients with advanced prostate cancer and bone metastases: Incorporating new agents into clinical practice. *Can Urol Assoc J* 2012; 6(6):465–70.
17. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Version 7.0 – Mai 2024. AWMF-Registernummer: 043-022OL; 2024. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version\\_7/LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_7.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_7/LL_Prostatakarzinom_Langversion_7.0.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Verfügbar

- unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07\\_AM-RL-XII\\_Abirateronacetat-nAWG\\_D-337\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3251/2015-06-18\\_AM-RL-XII\\_Enzalutamid\\_nAWG\\_2015-01-01-D-146\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3251/2015-06-18_AM-RL-XII_Enzalutamid_nAWG_2015-01-01-D-146_TrG.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
  20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom. BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung). Vom 3. Juni 2021; 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7567/2021-06-03\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-615\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7567/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-615_TrG.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
  21. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: nichtmetastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom). Vom 16. Mai 2019; 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5744/2019-05-16\\_AM-RL-XII\\_Enzalutamid\\_D-411\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5744/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411_TrG.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
  22. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Vom 20. Februar 2014; 2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2695/2014-02-20\\_AM-RL-XII\\_Enzalutamid\\_2013-09-01-D-073\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2695/2014-02-20_AM-RL-XII_Enzalutamid_2013-09-01-D-073_TrG.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
  23. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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). Vom 4. Juli 2013; 2013. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04\\_AM-RL-XII\\_Abirateronacetat-neuesAWG\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_TrG.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
  24. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23(2):129–38.
  25. Younger J, McCue R, Mackey S. Pain outcomes: a brief review of instruments and techniques. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13(1):39–43.
  26. Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole MR. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94(2):149–58.

27. Mathias SD, Crosby RD, Qian Y, Jiang Q, Dansey R, Chung K. Estimating minimally important differences for the worst pain rating of the Brief Pain Inventory-Short Form. *J Support Oncol* 2011; 9(2):72–8.
28. Carles J, Pichler A, Korunkova H, Tomova A, Ghosn M, El Karak F et al. An observational, multicentre study of cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (CAPRISTANA). *BJU international* 2019; 123(3):456–64.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom). Vom 5. November 2020; 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7015/2020-11-05\\_AM-RL-XII\\_Enzalutamid\\_D-541\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7015/2020-11-05_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-541_TrG.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
30. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(5):365–84.
31. Sitlinger A, Zafar SY. Health-Related Quality of Life: The Impact on Morbidity and Mortality. *Surg Oncol Clin N Am* 2018; 27(4):675–84.
32. Webster K, Odom L, Peterman A, Lent L, Cella D. The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) measurement system: validation of version 4 of the core questionnaire. *Qual Life Res* 1999; 8(7):604.
33. 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):920–8.
34. Yount S, Cella D, Banik D, Ashraf T, Shevrin D. Brief assessment of priority symptoms in hormone refractory prostate cancer: the FACT Advanced Prostate Symptom Index (FAPSI). *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1:69.
35. Wong CKH, Choi EPH, Tsu JHL, Ho BSH, Ng ATL, Chin WY et al. Psychometric properties of Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) in Chinese patients with prostate cancer. *Qual Life Res* 2015; 24(10):2397–402.
36. 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):124–9.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): (177Lu) Lutetiumvivotidtetraaxetan. Vom 6. Juli 2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9843/2023-07-06\\_AM-RL-](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9843/2023-07-06_AM-RL-)

- XII\_%28177Lu%29Lutetiumvipivotidtraxetan\_D-894\_ZD.pdf, aufgerufen am 28.06.2024.
38. Sartor O, Bono J de, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2021; 385(12):1091–103.
  39. Sartor O, Bono J de, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Supplementary Appendix. *The New England journal of medicine* 2021; 385(12):1091–103.
  40. Advanced Accelerator Applications. Clinical Study Report. VISION: An international, prospective, open-label, multicenter, randomized phase 3 study of 177Lu-PSMA-617 in the treatment of patients with progressive PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC); 2021.
  41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Herzinsuffizienz. Berichtsplan. Version 1.0; 2021. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/v20-05\\_dmp-herzinsuffizienz\\_berichtsplan\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/v20-05_dmp-herzinsuffizienz_berichtsplan_v1-0.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
  42. European Medicines Agency. ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. March 1994. CPMP/ICH/379/95; 1994. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
  43. Gressner AM, Arndt T. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Berlin, Heidelberg: Springer; 2007.
  44. Clinicaltrials.gov. Study of 177Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (VISION) (Study results); 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03511664?tab=results>, aufgerufen am 23.04.2024.
  45. Clinicaltrials.gov. Study of 177Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (VISION) (Study details); 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03511664>, aufgerufen am 23.04.2024.
  46. ICTRP WHO. VISION: An international, prospective, open label, multicenter, randomized Phase 3 study of 177LU-PSMA-617 in the treatment of patients with progressive PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) - VISION: EUCTR2018-000459-41-SE; 2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000459-41-SE>, aufgerufen am 23.04.2024.
  47. ICTRP WHO. VISION: An international, prospective, open label, multicenter, randomized Phase 3 study of 177LU-PSMA-617 in the treatment of patients with progressive PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) - VISION: EUCTR2018-000459-41-DE; 2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000459-41-DE>, aufgerufen am 23.04.2024.

48. EU Clinical Trials Register. VISION: An international, prospective, open label, multicenter, randomized Phase 3 study of 177Lu-PSMA-617 in the treatment of patients with progressive PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC); 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000459-41/DE>, aufgerufen am 23.04.2024.
49. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Pluvicto®). Anhang zu Modul 4. Stand: 20.12.2022; 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6354/2022\\_12\\_20\\_Modul4A\\_Anhang4\\_H\\_\\_177Lu\\_Lutetiumvipivotidtraxetan.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6354/2022_12_20_Modul4A_Anhang4_H__177Lu_Lutetiumvipivotidtraxetan.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
50. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Pluvicto®). Modul 4A. Stand: 20.12.2022; 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6353/2022\\_12\\_20\\_Modul4A\\_\\_177Lu\\_Lutetiumvipivotidtraxetan.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6353/2022_12_20_Modul4A__177Lu_Lutetiumvipivotidtraxetan.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Prostatakarzinom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Projekt: A23-01. Version: 1.0. Stand: 12.04.2023. IQWiG-Berichte – Nr. 1538; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6355/2023-01-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lutetiumvipivotidtraxetan-D-894.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6355/2023-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lutetiumvipivotidtraxetan-D-894.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Prostatakarzinom). Addendum zum Projekt A23-01 (Dossierbewertung). Projekt: A23-46. Version: 1.0. Stand: 16.06.2023. IQWiG-Berichte – Nr. 1578; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6572/2023-07-06\\_Addendum-IQWiG\\_Lutetiumvipivotidtraxetan\\_D-894.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6572/2023-07-06_Addendum-IQWiG_Lutetiumvipivotidtraxetan_D-894.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). (<sup>177</sup>Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan (Prostatakarzinom, in Kombination mit Androgendeprivationstherapie, PSMApositiv, metastasiert, kastrationsresistent, Progredienz nach Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie). Vom 6. Juli 2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6071/2023-07-06\\_AM-RL-XII\\_%28177Lu%29Lutetiumvipivotidtraxetan\\_D-894\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6071/2023-07-06_AM-RL-XII_%28177Lu%29Lutetiumvipivotidtraxetan_D-894_BAnz.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Version 1.1; 2009. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a05-03\\_abschlussbericht\\_langwirksame\\_insulinanaloga\\_bei\\_diabetes\\_mellitus\\_typ\\_2\\_v11.pdf](https://www.iqwig.de/download/a05-03_abschlussbericht_langwirksame_insulinanaloga_bei_diabetes_mellitus_typ_2_v11.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.

55. Advanced Accelerator Applications. Clinical Study Report Appendix 16.1.1, v1.0. Appendix 16.1.1 Protocol and protocol amendments; 2020.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-174. Lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (5. Oktober 2021); 2021.
57. Beaver JA, Kluetz PG, Pazdur R. Metastasis-free Survival - A New End Point in Prostate Cancer Trials. *The New England journal of medicine* 2018; 378(26):2458–60.
58. European Medicines Agency. ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials; 1998. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
59. Food and Drug Administration. Multiple Endpoints in Clinical Trials; 2017. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Multiple-Endpoints-in-Clinical-Trials-Guidance-for-Industry.pdf>, aufgerufen am 24.06.2024.
60. European Medicines Agency. Guideline on multiplicity issues in clinical trials; 2016. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-multiplicity-issues-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-multiplicity-issues-clinical-trials_en.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
61. European Medicines Agency. CHMP assessment report. Pluvicto. International non-proprietary name: lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan. Procedure No. EMEA/H/C/005483/0000; 2022.
62. Edwards SJL. Research participation and the right to withdraw. *Bioethics* 2005; 19(2):112–30.
63. European Medicines Agency. Rapporteurs' Day 180 Update of the Joint Assessment Report of the responses to the List of Questions - Clinical (i.e. Updated D150 clinical, incl. Day166-PRAC-Rapp-Update). Pluvicto. Lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan. EMEA/H/C/5483; 2022.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Eribulin (neues Anwendungsgebiet). Vom 22. Januar 2015; 2015. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22\\_AM-RL-XII\\_Eribulin\\_2014-08-01-D-125\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_TrG.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.
65. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. APPLICATION NUMBER: 215833Orig1s000. RISK ASSESSMENT and RISK MITIGATION REVIEW(S); 2022.
66. European Medicines Agency. Assessment report. Locametz. International non-proprietary name: gozetotide. Procedure No. EMEA/H/C/005488/0000; 2022. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/locametz-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/locametz-epar-public-assessment-report_en.pdf), aufgerufen am 24.06.2024.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>24</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>24</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Pubmed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a> )	
<b>Datum der Suche</b>	23.04.2024	
<b>Zeitsegment</b>	keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (box 3.a) (Cochrane Handbook)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	gozetotide OR PSMA-11 OR PSMA11 OR "PSMA 11" OR locametz	1.541
#2	PSMA-11 [Supplementary Concept]	62
#3	#1 OR #2	1.541
#4	randomized controlled trial [pt]	612.534
#5	controlled clinical trial [pt]	703.140
#6	randomized [tiab]	702.488
#7	placebo [tiab]	254.617
#8	drug therapy [sh]	2.685.516
#9	randomly [tiab]	432.442
#10	trial [tiab]	815.912
#11	groups [tiab]	2.698.640
#12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6.018.297
#13	animals [mh] NOT humans [mh]	5.213.215
#14	#12 NOT #13	5.269.812
#15	#3 AND #14	255

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid SP	
<b>Datum der Suche</b>	23.04.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2024 April 22	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien - Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity - nach 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.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	(gozetotide or psma-11 or psma11 or "psma 11" or locametz).af.	2.376
#2	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	2.341.715
#3	1 and 2	147

<b>Datenbankname</b>	The Cochrane Library	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	23.04.2024	
<b>Zeitsegment</b>	n.a.	
<b>Suchfilter</b>	kein Suchfilter verwendet. <b>Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert</b>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	gozetotide OR psma-11 OR psma11 OR "psma 11" OR locametz	140
#2	Trials	140

**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:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.04.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standardsuche
<b>Suchstrategie</b>	Intervention/treatment: gozetotide OR PSMA-11 OR PSMA11 OR "PSMA 11" OR locametz  Study Status: All Studies
<b>Treffer</b>	169

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ICTRP Search Portal der WHO
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.04.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard search
<b>Suchstrategie</b>	gozetotide OR PSMA-11 OR PSMA11 OR "PSMA 11" OR locametz
<b>Treffer</b>	175 Einträge zu 150 Studien

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.04.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standardsuche
<b>Suchstrategie</b>	gozetotide OR PSMA-11 OR PSMA11 OR "PSMA 11" OR locametz
<b>Treffer</b>	25

**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

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
1	Emmett, Louise; Subramaniam, Shalini; Joshua, Anthony M.; Crumbaker, Megan; Martin, Andrew; Zhang, Alison Y.; Rana, Nisha; Langford, Ailsa; Mitchell, Jenna; Yip, Sonia; Francis, Roslyn; Hofman, Michael S.; Sandhu, Shahneen; Azad, Arun; Gedye, Craig; McJannett, Margaret; Stockler, Martin R.; Davis, Ian D. ENZA-p trial protocol: a randomized phase II trial using prostate-specific membrane antigen as a therapeutic target and prognostic indicator in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide (ANZUP 1901). <i>BJU international</i> . 2021. Vol (128). 642–651.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
2	Jadvar, Hossein The VISION Forward: Recognition and Implication of PSMA-/(18)F-FDG+ mCRPC. <i>Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine</i> . 2022. Vol (63). 812–815.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
3	Seifert, Robert; Telli, Tugce; Hadaschik, Boris; Fendler, Wolfgang P.; Kuo, Phillip H.; Herrmann, Ken Is (18)F-FDG PET Needed to Assess (177)Lu-PSMA Therapy Eligibility? A VISION-like, Single-Center Analysis. <i>Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine</i> . 2023. Vol (64). 731–737.	A5, Studientypen nicht erfüllt

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>		
001	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in Patients With Various Types of Cancer. NCT04831541 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04831541">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04831541</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
002	clinicaltrials.gov. PSMA-PET/MRI Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. NCT04243941 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04243941">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04243941</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
003	clinicaltrials.gov. 68-Ga PSMA 11 PET/MRI and 68-Ga RM2 PET/MRI for Evaluation of Prostate Cancer Response to HIFU Therapy. NCT03949517 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03949517">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03949517</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A2, Intervention nicht erfüllt
004	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA-11 PET for the Diagnosis of Biochemically Recurrent Prostate Cancer. NCT04216134 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04216134">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04216134</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
005	clinicaltrials.gov. The Role of 68Ga-PSMA-11 PET (Prostate Specific Membrane Antigen) in Surgery Guidance in Prostate Cancer. NCT04936334 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04936334">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04936334</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
006	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA-11 PET/CT for the Diagnosis of Bone Metastases in Patients With Prostate Cancer and Biochemical Progression During Androgen Deprivation Therapy. NCT04928820 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04928820">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04928820</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
007	clinicaltrials.gov. Feasibility Study of 68Ga-PSMA PET-CT and 18F-FDOFA PET-CT in Glioblastoma's Patients. NCT03903419 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03903419">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03903419</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
008	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA PET/CT for Ra223 Assessment. NCT04951817 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951817">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951817</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	
009	clinicaltrials.gov. NEPC Study: An Exploratory Safety and Efficacy Study With PSMA, SSTR2 and GRPR Targeted Radioligand Therapy in Metastatic Neuroendocrine Prostate Cancer.. NCT06379217 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06379217">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06379217</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
010	clinicaltrials.gov. Prospective Evaluation of 68Ga-PSMA PET-CT for Recurrence Detection of Prostate Cancer and Its Impact on Patient Management. NCT02810886 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02810886">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02810886</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
011	clinicaltrials.gov. Phase I/II 225Ac-J591 Plus 177Lu-PSMA-I&T for Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. NCT04886986 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04886986">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04886986</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
012	clinicaltrials.gov. Study of Diagnostic Performance of [18F]CTT1057 in BCR. NCT04838613 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04838613">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04838613</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
013	clinicaltrials.gov. Experimental PET Imaging Scans Before Cancer Surgery to Study the Amount of PET Tracer Accumulated in Normal and Cancer Tissues. NCT04147494 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04147494">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04147494</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
014	clinicaltrials.gov. [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in the Assessment of High Risk and Recurrent Prostate Cancer. NCT04484701 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04484701">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04484701</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
015	clinicaltrials.gov. Radiolabeled Gallium-68 (68Ga-PSMA) for PET/CT Imaging to Detect Prostate Cancer. NCT03689582 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03689582">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03689582</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
016	clinicaltrials.gov. Expanded Access [Ga-68] PSMA-11 PET Imaging. NCT04800068 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04800068">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04800068</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
017	clinicaltrials.gov. ImmunoPET Targeting Trophoblast Cell-surface Antigen 2 (Trop-2) in Solid Tumors. NCT06188468 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06188468">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06188468</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
018	clinicaltrials.gov. Hormone Therapy (Apalutamide) and Image-guided Stereotactic Body Radiation Therapy for the Treatment of Patients With Prostate Cancer, HEATWAVE Trial. NCT06067269 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06067269">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06067269</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
019	clinicaltrials.gov. Biodistribution/Reproducibility Ga-68 PSMA-HBED-CC. NCT02952469 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02952469">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02952469</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
020	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer. NCT03001869 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03001869">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03001869</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
021	clinicaltrials.gov. The Role of Ga68-PSMA-11 PET Imaging in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy. NCT03977610 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03977610">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03977610</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
022	clinicaltrials.gov. Diagnosis of Adenoid Cystic Carcinoma on 68Ga-PSMA-617 PET-CT and Therapy With 177Lu-EB-PSMA-617. NCT04801264 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04801264">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04801264</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
023	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant PSMA-RLT in Oligometastatic PCa. NCT06259123 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06259123">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06259123</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
024	clinicaltrials.gov. HDR Brachytherapy 68-Ga-RM2 PET, 68-Ga-PSMA-11 PET & Multi Parametric MRI in Prostate Cancer. NCT04264208 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04264208">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04264208</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A2, Intervention nicht erfüllt
025	clinicaltrials.gov. The Role of 68Gallium PSMA-11 in Enhancing Diagnosis of Primary and Metastatic Prostate Cancer. NCT04179968 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04179968">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04179968</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
026	clinicaltrials.gov. 177Lu-J591 and 177Lu-PSMA-617 Combination for mCRPC. NCT03545165 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03545165">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03545165</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
027	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA-11 Efficacy in Detecting BCR Prostate Cancer in Chinese Patients. NCT05847348 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05847348">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05847348</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
028	clinicaltrials.gov. Gallium Ga 68-labeled PSMA-11 PET/CT in Detecting Recurrent Prostate Cancer in Patients After Initial Therapy. NCT02940262 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02940262">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02940262</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
029	clinicaltrials.gov. Gallium-68 PSMA-11 PET in Participants With Prostate Cancer. NCT05034562 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05034562">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05034562</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
030	clinicaltrials.gov. Ga-68 PSMA Ligand: A Radiopharmaceutical for Localization of Prostate Cancer. NCT03207139 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03207139">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03207139</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
031	clinicaltrials.gov. Evaluation of Gallium-68-HBED-CC-PSMA Imaging in Prostate Cancer Patients. NCT02611882 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02611882">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02611882</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
032	clinicaltrials.gov. Expanded Access Protocol of 68Ga-PSMA-11 for PET Imaging. NCT04348682 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04348682">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04348682</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
033	clinicaltrials.gov. SUV on PSMA PET/CT in Non-Prostate Tumors. NCT03841760 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03841760">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03841760</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
034	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA-11 Patients With Newly Diagnosed and Recurrent Prostate Cancer (Firefly). NCT04854369 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04854369">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04854369</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
035	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Therapies for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). NCT04631601 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04631601">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04631601</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A2, Intervention nicht erfüllt
036	clinicaltrials.gov. Theranostics in Soft Tissue Sarcoma Using a Vascular Disruption Approach. NCT05420727 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05420727">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05420727</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
037	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA-11 PET/CT Screening Prior to 177Lu-PSMA-617 Therapy for Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. NCT05547386 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05547386">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05547386</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
038	clinicaltrials.gov. 68Ga-RM2 Compared to 68Ga-PSMA-617 PET/CT for Prostate Cancer Imaging According to Various Metastatic Risks. NCT03604757 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03604757">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03604757</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
039	clinicaltrials.gov. Evaluation of Diagnostic Accuracy of [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in Primary Staging of Intermediate and High Risk Prostatic Cancer in Men Newly Diagnosed. NCT04462926 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04462926">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04462926</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
040	clinicaltrials.gov. An International Prospective Open-label, Randomized, Phase III Study Comparing 177Lu-PSMA-617 in Combination With SoC, Versus SoC Alone, in Adult Male Patients With mHSPC. NCT04720157 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04720157">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04720157</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
041	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA-11 PET for the Diagnosis of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. NCT04716725 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04716725">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04716725</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
042	clinicaltrials.gov. Comparison of PET With 68GA-PSMA-11 and 18F-Fluorocholine for Recurrence in Men With Prostate Cancer. NCT03623425 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03623425">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03623425</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
043	clinicaltrials.gov. 68Ga PSMA in Preprostatectomy Patients. NCT03388346 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03388346">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03388346</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
044	clinicaltrials.gov. Study of 177Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer in Japan. NCT05114746 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05114746">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05114746</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
045	clinicaltrials.gov. [18F]PSMA-11 PET/CT Phase 3 Clinical Study. NCT03911310 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03911310">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03911310</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
046	clinicaltrials.gov. Head- to Head Comparison of [68Ga]Ga-PSMA-11 With [18F]PSMA-1007 PET/CT in Staging Prostate Cancer Using Histopathology and Immunohistochemical Analysis as Reference-Standard. NCT04159090 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04159090">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04159090</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
047	clinicaltrials.gov. 68Ga PSMA PET Imaging for the Treatment of Advanced Liver Cancer. NCT05176223 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05176223">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05176223</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
048	clinicaltrials.gov. 68Ga PSMA-11 PET/CT in Recurrent Prostate Cancer. NCT04483414 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04483414">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04483414</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
049	clinicaltrials.gov. Diagnosis of Renal Cell Carcinoma on 68Ga-PSMA PET-CT and Radioligand Therapy With 177Lu-EB-PSMA-617. NCT05170555 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05170555">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05170555</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
050	clinicaltrials.gov. An Open-label Study Comparing Lutetium (177Lu) Vipivotide Tetraxetan Versus Observation in PSMA Positive OMPC.. NCT05939414 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05939414">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05939414</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
051	clinicaltrials.gov. Dual PSMA and FDG PET Imaging for Patients With Advanced Prostate Cancer. NCT06335914 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06335914">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06335914</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
052	clinicaltrials.gov. Comparison of Hepatic Intraarterial Versus Systemic Intravenous 68Ga-PSMA PET/CT for Detection of Hepatocellular Carcinoma. NCT05111314 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05111314">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05111314</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
053	clinicaltrials.gov. Non-significant Risk (NSR) Study of [68Ga]-PSMA-11 (Ilucix) as a BgRT BioGuide on RefleXion X1. NCT06353321 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06353321">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06353321</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
054	clinicaltrials.gov. Accuracy of Lymph Node Imaging in Prostate Cancer: PSMA PET-CT and Nano-MRI. NCT03223064 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03223064">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03223064</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
055	clinicaltrials.gov. PSMA-PET Imaging of Salivary Gland Tumours and Other Rare Cancers. NCT05581979 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05581979">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05581979</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
056	clinicaltrials.gov. Mp-3TMRI and 68Ga-PSMA PET/CT Guided Prostate Biopsy and Tumor Node Metastasis (TNM) Staging.. NCT03465579 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03465579">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03465579</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
057	clinicaltrials.gov. A Study Evaluating [177Lu]Lu-PSMA-617 vs. a Change of Androgen Receptor-directed Therapy in Taxane Treatment Naive Chinese Male Patients With Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. NCT05658003 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05658003">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05658003</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
058	clinicaltrials.gov. Positron Emission Tomography / Magnetic Resonance Imaging (PET/MRI) Guided Biopsy in Men With Elevated PSA. NCT03187990 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03187990">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03187990</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
059	clinicaltrials.gov. Schedule De-Escalation of 177Lu-PSMA-617 for the Treatment of Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. NCT06200103 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06200103">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06200103</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
060	clinicaltrials.gov. Feasibility Study on the Use of PET-MRI / 68Ga-PSMA Imaging for HIFU-focal Treatment in the Event of Recurrent Prostate Cancer After Radiotherapy - PSMA Study. NCT03927521 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03927521">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03927521</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
061	clinicaltrials.gov. Clinical Applications of Integrated PET/MR and PET/CT in the Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer.. NCT06355843 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06355843">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06355843</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
062	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA HBED-PET/CT in the Evaluation of the Biochemical Relapse in Patients With a History of Prostate Cancer Radically Treated. NCT02920229 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02920229">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02920229</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
063	clinicaltrials.gov. Clinical Study on 68Ga-PSMA-33 for PET/CT Imaging of Prostate Cancer. NCT06054789 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06054789">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06054789</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
064	clinicaltrials.gov. PSMA-PET for Biopsy and Treatment Guidance in Primary Prostate Cancer. NCT03429244 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03429244">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03429244</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
065	clinicaltrials.gov. 18F-DCFPyL PET/CT in High Risk and Recurrent Prostate Cancer. NCT03181867 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03181867">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03181867</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
066	clinicaltrials.gov. Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen PET in Diagnosing Patients With Thyroid Cancer. NCT03463889 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03463889">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03463889</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
067	clinicaltrials.gov. Ga-68 Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT in Gliomas. NCT06241391 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06241391">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06241391</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
068	clinicaltrials.gov. Ga-68 PSMA-11 PET/CT in Patients With Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: Digital PET/CT Versus Analog PET/CT. NCT04846894 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04846894">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04846894</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
069	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA PET Imaging of Upper Metastatic Gastric Cancers to Determine Eligibility to Endoradiotherapy. NCT05214820 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05214820">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05214820</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
070	clinicaltrials.gov. Fluciclovine and PSMA PET/CT for the Classification and Improved Staging of Invasive Lobular Breast Cancer. NCT04750473 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04750473">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04750473</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
071	clinicaltrials.gov. (68 <sup>Ga</sup> )-GaPSMA-11 PET/MR-imaging of Malignant Intra-axial Brain Tumors. NCT05798273 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05798273">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05798273</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
072	clinicaltrials.gov. Multicenter Assessment of Clinical Utility PET / MR With the Use of the Radiotracer 68Ga-PSMA-11 in Therapy Planning Personalized in Patients With Prostate Cancer. NCT05582876 [Internet]. Adresse:	A6, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05582876">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05582876</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	
073	clinicaltrials.gov. Gallium-68 PSMA-11 PET in Patients With Biochemical Recurrence. NCT03396874 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03396874">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03396874</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
074	clinicaltrials.gov. Multicenter Randomized Trial of 68Ga-PSMA-11 PET/CT Based SRT After Radical Prostatectomy. NCT03582774 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03582774">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03582774</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
075	clinicaltrials.gov. Clinical Use of 68Ga PSMA-11 PET/CT in Diagnosing, Staging and Restaging Prostate Cancer. NCT05002465 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05002465">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05002465</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
076	clinicaltrials.gov. PET/MRI in Patients With Suspected Prostate Cancer. NCT02659527 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02659527">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02659527</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
077	clinicaltrials.gov. PSMA-PET/MRI for Radiation Treatment Planning in Patients With Locally Metastatic Prostate Cancer: A Pilot Study. NCT04086966 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04086966">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04086966</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
078	clinicaltrials.gov. Establishing Radiolabelled PSMA as a Target for Glioma Treatment. NCT05263466 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05263466">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05263466</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
079	clinicaltrials.gov. Use of 18F-PSMA-11 PET for Detection of Lesions in Iodine Refractory Thyroid Cancers. NCT05175404 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05175404">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05175404</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
080	clinicaltrials.gov. PSMA-PET/CT to Assess the Expression of Specific Membrane Antigen (PSMA) in Patients With Progressive Triple-negative Breast Cancer.. NCT06059469 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06059469">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06059469</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
081	clinicaltrials.gov. Gallium-68 PSMA-11 Positron Emission Tomography (PET) Imaging in Patients With Biochemical Recurrence. NCT03353740 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03353740">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03353740</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
082	clinicaltrials.gov. PSMA PET/MRI or PSMA PET/CT for Evaluation of Liver Cancer. NCT04310540 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04310540">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04310540</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
083	clinicaltrials.gov. Dosimetry and Safety Phase 1 Study With 68Ga-PSMA-11 Sterile Cold Kit. NCT03183544 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03183544">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03183544</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
084	clinicaltrials.gov. A118F-PSMA-617 and 68Ga-PSMA-617 PET/CT Imaging in the Same Group of Prostate Cancer Patients. NCT05841992 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05841992">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05841992</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
085	clinicaltrials.gov. Phase I Trial of 225Ac-J591 in Patients With mCRPC. NCT03276572 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03276572">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03276572</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
086	clinicaltrials.gov. Value of [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/MRI in the Assessment of Liver Cirrhosis. NCT06265272 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06265272">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06265272</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
087	clinicaltrials.gov. Phase I Dose-escalation Study of Fractionated 177Lu-PSMA-617 for Progressive Metastatic CRPC. NCT03042468 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03042468">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03042468</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
088	clinicaltrials.gov. A Study of 68Ga-PSMA-11 PET Scans in People With Brain Tumors. NCT06209567 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06209567">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06209567</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
089	clinicaltrials.gov. 68Ga-P16-093 and 68Ga-PSMA-617 PET/CT Imaging in the Same Group of Prostate Cancer Patients. NCT04796467 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04796467">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04796467</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
090	clinicaltrials.gov. Fractionated and Multiple Dose 225Ac-J591 for Progressive mCRPC. NCT04506567 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04506567">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04506567</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
091	clinicaltrials.gov. Clinical Application of 68Ga-PSMA PET/MR for Diagnosis and Staging in Hepatocellular Carcinoma. NCT05006326 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05006326">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05006326</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
092	clinicaltrials.gov. Gallium-68 PSMA-11 PET in Patients With Biochemical Recurrence. NCT02918357 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02918357">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02918357</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
093	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics of IA and IV Ga68-PSMA-11 Infusion. NCT04976257 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04976257">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04976257</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
094	clinicaltrials.gov. 68 Ga-PSMA for High Risk Prostate Cancer. NCT04614363 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04614363">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04614363</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
095	clinicaltrials.gov. Place of 68Ga-PSMA-11 PET-CT in the Therapeutic Decision at the End of the Initial Staging for High Risk	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Prostate Cancer Patients. NCT03344822 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03344822">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03344822</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	
096	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA-11 PET in Patients With Prostate Cancer. NCT05197257 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05197257">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05197257</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
097	clinicaltrials.gov. PSMA PET Response Guided SabR in High Risk Pca. NCT06044857 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06044857">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06044857</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
098	clinicaltrials.gov. Copper-64 SAR Bombesin in PSMA Negative Prostate Cancer (BOP). NCT05613842 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05613842">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05613842</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
099	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA PET in Diagnosing Metastasis in Patients With Ovarian Cancer. NCT03857087 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03857087">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03857087</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
100	clinicaltrials.gov. 64Cu-TLX592 Phase I Safety, PK, Biodistribution and Dosimetry Study (CUPID Study). NCT04726033 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04726033">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04726033</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
101	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA PET-CT Scan for Diagnosis and Management of Prostate Cancer. NCT02282137 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02282137">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02282137</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
102	clinicaltrials.gov. 68Ga-RM2 Compared to 68Ga-PSMA-617 PET/CT for Intermediate Risk Prostate Cancer Imaging. NCT03606837 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03606837">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03606837</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
103	clinicaltrials.gov. Re-treatment With 177Lu-PSMA-617 for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, RE-LuPSMA Trial. NCT06288113 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06288113">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06288113</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
104	clinicaltrials.gov. PSMA and C-11 Choline PET in Patients With Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. NCT03768349 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03768349">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03768349</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
105	clinicaltrials.gov. Phase 2 Randomized Trial of Flexible Dosing Schedule of 177Lu-PSMA-617 for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (FLEX-MRT). NCT06216249 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06216249">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06216249</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
106	clinicaltrials.gov. Predictive Values of Preoperative [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in Patients With Suspected Brain Tumours of Glial Origin. NCT05896449 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896449">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896449</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	
107	clinicaltrials.gov. Ga-68-PSMA-11 in High-risk Prostate Cancer. NCT03362359 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03362359">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03362359</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
108	clinicaltrials.gov. Gallium-68 PSMA-11 PET Imaging in Prostate Cancer Patients. NCT03803475 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03803475">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03803475</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
109	clinicaltrials.gov. Expanded Access Protocol of 68Ga PSMA 11 PET Imaging of Prostate Cancer. NCT04452136 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04452136">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04452136</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
110	clinicaltrials.gov. Ga-68-PSMA-11 in Men With Prostate Cancer. NCT05744115 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05744115">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05744115</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
111	clinicaltrials.gov. Dual-Tracer Theranostic PET. NCT05680675 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05680675">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05680675</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
112	clinicaltrials.gov. Fluciclovine F18 or Ga68-PSMA PET/CT to Enhance Prostate Cancer Outcomes. NCT03762759 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03762759">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03762759</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
113	clinicaltrials.gov. 68Ga-P16-093 and 68Ga-PSMA-11 PET/CT Imaging in the Same Group of Primary Prostate Cancer Patients. NCT05324332 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05324332">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05324332</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
114	clinicaltrials.gov. Expanded Access 68Gallium-PSMA-11 PET for Prostate Cancer. NCT04377152 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04377152">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04377152</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
115	clinicaltrials.gov. Impact of Monosodium Glutamate on 68GA-PSMA-11, PET Imaging Biodistribution in Patients With Prostate Cancer. NCT04282824 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04282824">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04282824</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A2, Intervention nicht erfüllt
116	clinicaltrials.gov. Prospective Validation of PSMA-RADS. NCT06359717 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06359717">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06359717</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
117	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Dosimetry of [177Lu]Lu-PSMA-617 in Chinese Adult Male Patients With Progressive PSMA-Positive mCRPC. NCT05670106 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05670106">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05670106</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
118	clinicaltrials.gov. High Precision Imaging of Prostate Specific Membrane Antigen for Personalized Treatment in Prostate Cancer. NCT03327675 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03327675">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03327675</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
119	clinicaltrials.gov. Phase I/II Trial of Pembrolizumab and Androgen-receptor Pathway Inhibitor With or Without 225Ac-J591 for Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. NCT04946370 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04946370">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04946370</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
120	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA PET/CT or PET/MRI in Evaluating Patients With Recurrent Prostate Cancer. NCT02488070 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02488070">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02488070</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
121	clinicaltrials.gov. 177Lu-PSMA-617 Managed Access Program for mCRPC Patients. NCT04825652 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04825652">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04825652</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
122	clinicaltrials.gov. Total Body PET-CT Imaging of Prostate Cancer Using Illuccix. NCT05558956 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05558956">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05558956</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A2, Intervention nicht erfüllt
123	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA-Dual-Contrast PET/MRI or PET/CT for Early Detection of Liver Cancer. NCT04762888 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04762888">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04762888</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
124	clinicaltrials.gov. 68 Ga PSMA PET/MRI for Hepatocellular Carcinoma. NCT03982407 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03982407">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03982407</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
125	clinicaltrials.gov. Re-treatment 225Ac-J591 for mCRPC. NCT04576871 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04576871">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04576871</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
126	clinicaltrials.gov. 68Ga-P15-041 and 68Ga-PSMA-11 PET/CT Imaging in the Same Group of Prostate Bone Metastasis. NCT05627778 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05627778">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05627778</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
127	clinicaltrials.gov. 68GA-PSMA-11 PET/CT Scan in Impacting Treatment Strategies for Patients With Prostate Cancer. NCT04050215 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04050215">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04050215</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
128	clinicaltrials.gov. Study of 68Ga-HBED-PSMA PET/CT and Conventional Imaging in Occult Biological Relapse Prostate Cancer. NCT03443609 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03443609">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03443609</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	
129	clinicaltrials.gov. 177Lu-DOTA-rosopitamab With Best Standard of Care (SoC) for the Second Line of Treatment for Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer, Which Expresses PSMA. NCT04876651 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04876651">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04876651</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A2, Intervention nicht erfüllt
130	clinicaltrials.gov. A Study of 68Ga-GRP PET/CT for Imaging in Low and Intermediate Risk Prostate Cancer. NCT05073653 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05073653">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05073653</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
131	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA PET/CT in Detecting Prostate Cancer Recurrence in Patients With Elevated PSA After Initial Treatment. NCT02673151 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02673151">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02673151</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
132	clinicaltrials.gov. PSMA Imaging of Localized Prostate Cancer. NCT03675451 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03675451">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03675451</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
133	clinicaltrials.gov. Vorinostat and 177Lu-PSMA-617 for the Treatment of PSMA-Low Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NCT06145633 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06145633">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06145633</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
134	clinicaltrials.gov. 177Lu-DOTA-TLX591 Safety, Biodistribution and Dosimetry Study. NCT04786847 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04786847">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04786847</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
135	clinicaltrials.gov. Gallium Ga 68-labeled PSMA-11 PET/CT and Fluciclovine F18 PET/CT in Imaging Participants With Recurrent Prostate Cancer After Surgery. NCT03515577 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03515577">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03515577</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
136	clinicaltrials.gov. Comparing "Salvage" Radiotherapy and Individualized PSMA PET/CT Targeted Treatment in With Relapsing Prostate Cancer. NCT04794777 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04794777">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04794777</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A2, Intervention nicht erfüllt
137	clinicaltrials.gov. Head-to-head Comparison of [68Ga]Ga-PSMA-D5 With [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in PCa Diagnosis, Recurrence, and Metastasis. NCT05955677 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05955677">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05955677</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
138	clinicaltrials.gov. Ex-vivo Investigation of Beta Probe for Prostate Cancer Resection and Evaluation of PSMA-PET for Diagnosis of Intraprostatic Lesions. NCT03213951 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03213951">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03213951</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	
139	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA-11 PET/MRI in Finding Tumors in Patients With Intermediate or High-Risk Prostate Cancer Undergoing Surgery. NCT02678351 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02678351">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02678351</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
140	clinicaltrials.gov. PSMA-PET Imaging Before and After ADT in Advanced SDC Patients. NCT04214353 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04214353">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04214353</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
141	clinicaltrials.gov. PET/MR for Prostate Cancer Restaging: a Phase II Prospective Monocentric Study. NCT05806853 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05806853">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05806853</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
142	clinicaltrials.gov. 68Ga PSMA PET for Patients With Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. NCT03389451 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03389451">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03389451</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
143	clinicaltrials.gov. A Study of Stereotactic Body Radiotherapy and 177Lu-PSMA-617 for the Treatment of Prostate Cancer. NCT05079698 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05079698">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05079698</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
144	clinicaltrials.gov. Evaluation of the Concordance Between Pre-therapy Dosimetry Performed From 68Ga-PSMA-11 Dynamic PET and Post-treatment Dosimetry of 177Lu-PSMA-617 Vectorized Internal Radiotherapy in Patients With Metastatic Prostate Cancer Resistant to Hormonal Castration.. NCT06136377 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06136377">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06136377</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
145	clinicaltrials.gov. Evaluating the Clinical Accuracy of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in Patients With Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. NCT03822845 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03822845">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03822845</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
146	clinicaltrials.gov. A Study of the Value of Hybrid PET/MR and PET/CT in Prostate Cancer. NCT03756077 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03756077">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03756077</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
147	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in Imaging Patients With Intermediate or High Risk Prostate Cancer Before Surgery. NCT03368547 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03368547">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03368547</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
148	clinicaltrials.gov. Unfavorable MRI But Favorable 68Ga-PSMA PET/MRI for Primary Prostate Cancer Detection. NCT04124107 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04124107">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04124107</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
149	clinicaltrials.gov. An Investigational Scan (68Ga-PSMA-11 PET) for the Imaging of Prostate Cancer. NCT04777071 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04777071">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04777071</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
150	clinicaltrials.gov. Image-Guided (68Ga-PSMA-11 PET/CT) Prostate Biopsy for the Diagnosis of Prostate Cancer in Men With Prior Negative/Inconclusive Biopsy. NCT05160597 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05160597">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05160597</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
151	clinicaltrials.gov. Correlation Between SUV on 68Ga-HBED-CC-PSMA and Gleason Score in Prostate Cancer. NCT02796807 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02796807">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02796807</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
152	clinicaltrials.gov. Evaluation of PSMA Antagonist Produced by Two Different Methods. NCT04685811 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04685811">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04685811</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
153	clinicaltrials.gov. A Trial of CTT1403 for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. NCT03822871 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03822871">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03822871</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
154	clinicaltrials.gov. Head-to-head Comparison of 68Ga-PSMA-11 and 18F-PSMA-1007. NCT05079828 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05079828">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05079828</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
155	clinicaltrials.gov. Study of 225Ac-PSMA-617 in Men With PSMA-positive Prostate Cancer. NCT04597411 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04597411">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04597411</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
156	clinicaltrials.gov. Investigation of PSMA PET/CT as an Imaging Biomarker in Solid Tumors. NCT03453528 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03453528">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03453528</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
157	clinicaltrials.gov. 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer. NCT04684628 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04684628">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04684628</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
158	clinicaltrials.gov. Study of Lutetium (177Lu) Vipivotide Tetraxetan in mCRPC Participants With Moderately and Severely Impaired and With Normal Renal Function. NCT06004661 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06004661">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06004661</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
159	clinicaltrials.gov. Effect of Androgen Receptor Signaling Inhibitors on 68Ga-PSMA-11 PET/CT Imaging in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. NCT04279561 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04279561">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04279561</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
160	clinicaltrials.gov. PSMA PET/CT for Prostate Cancer. NCT03573011 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03573011">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03573011</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	
161	clinicaltrials.gov. PSMA-PET/MRI Unfavorable-Risk Target Volume Pilot Study. NCT04176497 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04176497">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04176497</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
162	clinicaltrials.gov. A Phase II Study of AAA617 Alone and AAA617 in Combination With ARPI in Patients With PSMA PET Scan Positive CRPC. NCT05849298 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05849298">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05849298</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
163	clinicaltrials.gov. A Phase I/II, Open-label, Multi-center Study of [225Ac]Ac-PSMA-R2 in Men With PSMA-positive Prostate Cancer With or Without Prior 177Lu-PSMA Radioligand Therapy.. NCT05983198 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05983198">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05983198</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
164	clinicaltrials.gov. 177Lu-PSMA-617 vs. Androgen Receptor-directed Therapy in the Treatment of Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. NCT04689828 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04689828">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04689828</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
165	clinicaltrials.gov. Expanded Access to Gallium-68 PSMA-11 PET in Patients With Biochemical Recurrent Prostate Cancer. NCT05415228 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05415228">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05415228</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
166	clinicaltrials.gov. Pilot of 18F-DCFPyL-PSMA PET in mCRPC Patients Receiving 117Lu-Vipivotide Tetraxetan. NCT06099093 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06099093">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06099093</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
167	clinicaltrials.gov. Gallium-68 PSMA-11 PET in Intermediate to High-risk Preprostatectomy Patients. NCT02919111 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02919111">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02919111</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
168	clinicaltrials.gov. 68Ga PSMA 11 PET/MRI and 68Ga RM2 PET/MRI for Biopsy Guidance in Patients With Suspected Prostate Cancer. NCT03809078 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03809078">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03809078</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A2, Intervention nicht erfüllt
<b>ICTRP WHO</b>		
169	ICTRP WHO. Non-significant Risk (NSR) Study of [68Ga]-PSMA-11 (Illuccix) as a BgRT BioGuide on RefleXion X1. NCT06353321 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06353321">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06353321</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
170	ICTRP WHO. Dual PSMA and FDG PET Imaging for Patients With Advanced Prostate Cancer. NCT06335914 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06335914">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06335914</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	
171	ICTRP WHO. Re-treatment With 177Lu-PSMA-617 for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, RE-LuPSMA Trial. NCT06288113 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06288113">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06288113</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A2, Intervention nicht erfüllt
172	ICTRP WHO. A Study of 68Ga-PSMA-11 PET Scans in People With Brain Tumors. NCT06209567 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06209567">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06209567</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
173	ICTRP WHO. Schedule De-Escalation of 177Lu-PSMA-617 for the Treatment of Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. NCT06200103 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06200103">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06200103</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
174	ICTRP WHO. PSMA-RLT in Biochemically Recurrent PCa. NCT06220188 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06220188">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06220188</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
175	ICTRP WHO. Neoadjuvant PSMA-RLT in Oligometastatic PCa. NCT06259123 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06259123">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06259123</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
176	ICTRP WHO. Phase 2 Randomized Trial of Flexible Dosing Schedule of 177Lu-PSMA-617 for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (FLEX-MRT). NCT06216249 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06216249">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06216249</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
177	ICTRP WHO. Vorinostat and 177Lu-PSMA-617 for the Treatment of PSMA-Low Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NCT06145633 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06145633">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06145633</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
178	ICTRP WHO. Evaluation of the Concordance Between Pre-therapy Dosimetry Performed From 68Ga-PSMA-11 Dynamic PET and Post-treatment Dosimetry of 177Lu-PSMA-617 Vectorized Internal Radiotherapy in Patients With Metastatic Prostate Cancer Resistant to Hormonal Castration.. NCT06136377 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06136377">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06136377</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
179	ICTRP WHO. Hormone Therapy (Apalutamide) and Image-guided Stereotactic Body Radiation Therapy for the Treatment of Patients With Prostate Cancer, HEATWAVE Trial. NCT06067269 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06067269">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06067269</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
180	ICTRP WHO. Assessing Therapy Response with Ga-68 PSMA-11 PET/CT in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Atezolizumab/Bevacizumab. KCT0008748 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0008748">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0008748</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
181	ICTRP WHO. PSMA PET Response Guided SabR in High Risk Pca. NCT06044857 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06044857">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06044857</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
182	ICTRP WHO. Assessment of Diagnostic Performance and Role of Ga-68 PSMA-11 PET/CT in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. KCT0008628 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0008628">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0008628</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
183	ICTRP WHO. Head-to-head Comparison of [68Ga]Ga-PSMA-D5 With [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in PCa Diagnosis, Recurrence, and Metastasis. NCT05955677 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05955677">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05955677</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
184	ICTRP WHO. Phase I/IIa trial of Ga-68 PSMA-11 produced on the MPS200 PSMA-Ga automated synthesizer. JPRN-jRCT2022230014 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2022230014">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2022230014</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
185	ICTRP WHO. Study of Lutetium (177Lu) Vipivotide Tetraxetan in mCRPC Participants With Moderately and Severely Impaired and With Normal Renal Function. NCT06004661 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06004661">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06004661</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
186	ICTRP WHO. Predictive Values of Preoperative [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in Patients With Suspected Brain Tumours of Glial Origin. NCT05896449 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05896449">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05896449</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
187	ICTRP WHO. 68Ga-PSMA-11 Efficacy in Detecting BCR Prostate Cancer in Chinese Patients. NCT05847348 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05847348">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05847348</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
188	ICTRP WHO. Ga-68-PSMA-11 in Men With Prostate Cancer. NCT05744115 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05744115">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05744115</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
189	ICTRP WHO. Preoperative [177Lu]Lu-PSMAI&T radioligand therapy (PSMA-RLT) for patients with oligometastatic prostate cancer diagnosed using [68Ga]Ga-PSMA-11 PET imaging followed by radical prostatectomy: A Prospective Phase II Study. EUCTR2022-004115-92-AT [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-004115-92-AT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-004115-92-AT</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
190	ICTRP WHO. [177Lu]Lu-PSMAI&T radioligand therapy (PSMA-RLT) in patients with prostate cancer and biochemical but not radiomorphologic local recurrence after primary therapy with curative intention: a future planned phase II study. EUCTR2022-003713-11-AT [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-003713-11-AT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-003713-11-AT</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
191	ICTRP WHO. (68 <sup>^</sup> Ga)-GaPSMA-11 PET/MR-imaging of Malignant Intra-axial Brain Tumors. NCT05798273 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05798273">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05798273</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
192	ICTRP WHO. A Study Evaluating [177Lu]Lu-PSMA-617 vs. a Change of Androgen Receptor-directed Therapy in Taxane Treatment Naive Chinese Male Patients With Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. NCT05658003 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05658003">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05658003</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
193	ICTRP WHO. 68Ga-P15-041 and 68Ga-PSMA-11 PET/CT Imaging in the Same Group of Prostate Bone Metastasis. NCT05627778 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05627778">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05627778</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
194	ICTRP WHO. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Dosimetry of [177Lu]Lu-PSMA-617 in Chinese Adult Male Patients With Progressive PSMA-Positive mCRPC. NCT05670106 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05670106">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05670106</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
195	ICTRP WHO. Multicenter Assessment of Clinical Utility PET / MR With the Use of the Radiotracer 68Ga-PSMA-11 in Therapy Planning Personalized in Patients With Prostate Cancer. NCT05582876 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05582876">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05582876</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
196	ICTRP WHO. Total Body PET-CT Imaging of Prostate Cancer Using Illuccix. NCT05558956 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05558956">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05558956</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A2, Intervention nicht erfüllt
197	ICTRP WHO. Prospective intra-individual comparison of the mpMRI versus 68Ga-PSMA11 PET/MRI in a blinded read to evaluate diagnostic accuracy in patients with prostate cancer. JPRN-jRCTs022220021 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs022220021">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs022220021</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
198	ICTRP WHO. 68Ga-PSMA-11 PET/CT Screening Prior to 177Lu-PSMA-617 Therapy for Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. NCT05547386 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05547386">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05547386</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	
199	ICTRP WHO. Theranostics in Soft Tissue Sarcoma Using a Vascular Disruption Approach. NCT05420727 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05420727">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05420727</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
200	ICTRP WHO. Expanded Access to Gallium-68 PSMA-11 PET in Patients With Biochemical Recurrent Prostate Cancer. NCT05415228 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05415228">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05415228</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A2, Intervention nicht erfüllt
201	ICTRP WHO. 68Ga-P16-093 and 68Ga-PSMA-11 PET/CT Imaging in the Same Group of Primary Prostate Cancer Patients. NCT05324332 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05324332">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05324332</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
202	ICTRP WHO. Prospective cross-sectional study of 68Ga-PSMA PET/CT in addition to mpMRI in men undergoing 12-month confirmatory biopsy during Active Surveillance for low- or intermediate-risk prostate cancer. ACTRN12622000188730 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622000188730">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622000188730</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
203	ICTRP WHO. A Japanese Phase 2 study of 177Lu-PSMA-617 in participants with PSMA(+) mCRPC. JPRN-jRCT2041210123 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210123">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210123</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
204	ICTRP WHO. 68Ga-PSMA-11 PET in Patients With Prostate Cancer. NCT05197257 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05197257">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05197257</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
205	ICTRP WHO. Image-Guided (68Ga-PSMA-11 PET/CT) Prostate Biopsy for the Diagnosis of Prostate Cancer in Men With Prior Negative/Inconclusive Biopsy. NCT05160597 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05160597">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05160597</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
206	ICTRP WHO. Use of 18F-PSMA-11 PET for Detection of Lesions in Iodine Refractory Thyroid Cancers. NCT05175404 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05175404">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05175404</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
207	ICTRP WHO. 68Ga PSMA PET Imaging for the Treatment of Advanced Liver Cancer. NCT05176223 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05176223">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05176223</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
208	ICTRP WHO. Comparison of Hepatic Intraarterial Versus Systemic Intravenous 68Ga-PSMA PET/CT for Detection of Hepatocellular Carcinoma. NCT05111314 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05111314">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05111314</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	
209	ICTRP WHO. To investigate safety and effectiveness of PSMA directed [177-Lu]-PNT2002, an investigational agent for treatment of patients with mCRPC. EUCTR2021-002641-15-NL [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002641-15-NL">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002641-15-NL</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
210	ICTRP WHO. Use of 18F-PSMA-11 PET for detection of lesions in iodine refractory thyroid cancers. EUCTR2021-000456-19-BE [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000456-19-BE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000456-19-BE</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
211	ICTRP WHO. Study of 177Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer in Japan. NCT05114746 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05114746">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05114746</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
212	ICTRP WHO. Targeted a-Therapy in Prostate Cancer. IRCT20210612051548N1 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210612051548N1">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210612051548N1</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
213	ICTRP WHO. To investigate safety and effectiveness of PSMA directed [177-Lu]-PNT2002, an investigational agent for treatment of patients with mCRPC. EUCTR2021-002641-15-SE [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002641-15-SE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002641-15-SE</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
214	ICTRP WHO. Clinical Use of 68Ga PSMA-11 PET/CT in Diagnosing, Staging and Restaging Prostate Cancer. NCT05002465 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05002465">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05002465</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A2, Intervention nicht erfüllt; die adjuvante Behandlung mit Nivolumab ist nach einer neoadjuvanten Kombinationstherapie aus Nivolumab + Chemotherapie nicht zugelassen
215	ICTRP WHO. Pharmacokinetics of IA and IV Ga68-PSMA-11 Infusion. NCT04976257 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04976257">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04976257</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
216	ICTRP WHO. Head-to-head Comparison of 68Ga-PSMA-11 and 18F-PSMA-1007. NCT05079828 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05079828">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05079828</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
217	ICTRP WHO. Multi-institutional Evaluation of the Cost-effectiveness of PSMA-PET/CT for the Detection of Pelvic Lymph Node Invasion in Newly Diagnosed Prostate Cancer	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Patients. EUCTR2021-002055-12-NL [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002055-12-NL">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002055-12-NL</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	
218	ICTRP WHO. Phase I/II Trial of Pembrolizumab and Androgen-receptor Pathway Inhibitor With or Without 225Ac-J591 for Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. NCT04946370 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04946370">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04946370</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
219	ICTRP WHO. The implementation of imaging guidance in surgery for patients with prostate cancer who are candidate to undergo robot-assisted prostatectomy and lymph node removal. EUCTR2020-003183-68-IT [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003183-68-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003183-68-IT</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
220	ICTRP WHO. The Role of 68Ga-PSMA-11 PET (Prostate Specific Membrane Antigen) in Surgery Guidance in Prostate Cancer. NCT04936334 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04936334">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04936334</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
221	ICTRP WHO. 68Ga-PSMA-11 PET/CT for the Diagnosis of Bone Metastases in Patients With Prostate Cancer and Biochemical Progression During Androgen Deprivation Therapy. NCT04928820 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04928820">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04928820</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
222	ICTRP WHO. A study to predict the response to Anti-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy at an early stage on 68Gallium-PSMA-11 PET/CT in patients of metastatic renal cell cancer. CTRI/2021/05/033805 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033805">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033805</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
223	ICTRP WHO. Positron emission tomography with Gallium-68 labeled with prostate-specific membrane antigen as a marker of tumor neoangiogenesis in lung adenocarcinoma. EUCTR2017-004881-85-IT [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004881-85-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004881-85-IT</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
224	ICTRP WHO. Phase I/II 225Ac-J591 Plus 177Lu-PSMA-I&T for Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. NCT04886986 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04886986">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04886986</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
225	ICTRP WHO. 68Ga-PSMA-11 Patients With Newly Diagnosed and Recurrent Prostate Cancer (Firefly). NCT04854369 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04854369">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04854369</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
226	ICTRP WHO. Ga-68 PSMA-11 PET/CT in Patients With Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: Digital PET/CT Versus Analog PET/CT. NCT04846894 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04846894">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04846894</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
227	ICTRP WHO. Study of Diagnostic Performance of [18F]CTT1057 in BCR. NCT04838613 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04838613">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04838613</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
228	ICTRP WHO. 177Lu-PSMA-617 Managed Access Program for mCRPC Patients. NCT04825652 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04825652">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04825652</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
229	ICTRP WHO. An International Prospective Open-label, Randomized, Phase III Study comparing 177Lu-PSMA-617 in combination with Standard of Care, versus Standard of Care alone, in adult male patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). NL-OMON54006 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54006">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54006</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
230	ICTRP WHO. An Open-label study comparing 177LuPSMA-617 plus Standard of Care vs. Standard of Care in the Treatment of mHSPC. EUCTR2020-003968-56-NL [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003968-56-NL">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003968-56-NL</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
231	ICTRP WHO. Expanded Access [Ga-68] PSMA-11 PET Imaging. NCT04800068 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04800068">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04800068</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
232	ICTRP WHO. Phase I study of PSMA-PET. JPRN-jRCT2041200110 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041200110">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041200110</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
233	ICTRP WHO. Comparing "Salvage" Radiotherapy and Individualized PSMA PET/CT Targeted Treatment in With Relapsing Prostate Cancer. NCT04794777 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04794777">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04794777</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
234	ICTRP WHO. An Investigational Scan (68Ga-PSMA-11 PET) for the Imaging of Prostate Cancer. NCT04777071 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04777071">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04777071</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
235	ICTRP WHO. PSMAfore: A phase III, Open-label, Multi-Center, Randomized Study Comparing 177Lu-PSMA-617 vs. a Change of androgen receptor-directed therapy in the Treatment of Taxane Naïve Men with Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. NL-OMON52179 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52179">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52179</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
236	ICTRP WHO. 68Ga-PSMA-Dual-Contrast PET/MRI or PET/CT for Early Detection of Liver Cancer. NCT04762888 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04762888">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04762888</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
237	ICTRP WHO. Fluciclovine and PSMA PET/CT for the Classification and Improved Staging of Invasive Lobular Breast Cancer. NCT04750473 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04750473">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04750473</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
238	ICTRP WHO. A study of neoadjuvant PEMbrolizumab before radical PROstatectomy (PEM-PRO) in patients affected by high-risk prostate cancer. EUCTR2019-004782-40-IT [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004782-40-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004782-40-IT</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
239	ICTRP WHO. An International Prospective Open-label, Randomized, Phase III Study Comparing 177Lu-PSMA-617 in Combination With SoC, Versus SoC Alone, in Adult Male Patients With mHSPC. NCT04720157 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04720157">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04720157</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
240	ICTRP WHO. 68Ga-PSMA-11 PET for the Diagnosis of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. NCT04716725 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04716725">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04716725</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
241	ICTRP WHO. Response evaluation with 68Ga-PSMA PET of metastatic prostate cancer castration resistant patients in treatment with 223RaCl2. EUCTR2017-001395-38-IT [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001395-38-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001395-38-IT</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
242	ICTRP WHO. Phase III clinical trial Oligometastatic and Oligorecurrent PROstate Cancer: enhancing patients' selection by new ImagiNG biomarkers. EUCTR2018-004458-14-IT [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004458-14-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004458-14-IT</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
243	ICTRP WHO. Study of 225Ac-PSMA-617 in Men With PSMA-positive Prostate Cancer. NCT04597411 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04597411">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04597411</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A2, Intervention nicht erfüllt
244	ICTRP WHO. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in Patients With Various Types of Cancer. NCT04831541 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04831541">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04831541</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
245	ICTRP WHO. [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in the Assessment of High Risk and Recurrent Prostate Cancer. NCT04484701 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04484701">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04484701</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
246	ICTRP WHO. 68Ga PSMA-11 PET/CT in Recurrent Prostate Cancer. NCT04483414 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04483414">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04483414</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
247	ICTRP WHO. [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/MR-imaging of malignant intra-axial brain tumors; primary assessment of PSMA expression, optimization of compound delivery and determination of theranostic potential.. NL-OMON49568 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49568">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49568</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
248	ICTRP WHO. Evaluation of Diagnostic Accuracy of [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in Primary Staging of Intermediate and High Risk Prostatic Cancer in Men Newly Diagnosed. NCT04462926 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04462926">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04462926</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
249	ICTRP WHO. Expanded Access Protocol of 68Ga PSMA 11 PET Imaging of Prostate Cancer. NCT04452136 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04452136">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04452136</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
250	ICTRP WHO. Gallium-68 PSMA-11 PET in Participants With Prostate Cancer. NCT05034562 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05034562">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05034562</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
251	ICTRP WHO. Expanded Access 68Gallium-PSMA-11 PET for Prostate Cancer. NCT04377152 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04377152">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04377152</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A2, Intervention nicht erfüllt
252	ICTRP WHO. Evaluating the feasibility and accuracy of novel intra-operative molecular imaging with two PSMA-tracers in prostate cancer. DRKS00020942 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00020942">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00020942</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
253	ICTRP WHO. Expanded Access Protocol of 68Ga-PSMA-11 for PET Imaging. NCT04348682 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348682">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348682</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
254	ICTRP WHO. PSMA PET/MRI or PSMA PET/CT for Evaluation of Liver Cancer. NCT04310540 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04310540">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04310540</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
255	ICTRP WHO. Impact of Monosodium Glutamate on 68GA-PSMA-11, PET Imaging Biodistribution in Patients With Prostate Cancer. NCT04282824 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04282824">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04282824</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
256	ICTRP WHO. Effect of Androgen Receptor Signaling Inhibitors on 68Ga-PSMA-11 PET/CT Imaging in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. NCT04279561 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04279561">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04279561</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	
257	ICTRP WHO. HDR Brachytherapy 68-Ga-RM2 PET, 68-Ga-PSMA-11 PET & Multi Parametric MRI in Prostate Cancer. NCT04264208 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04264208">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04264208</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
258	ICTRP WHO. 68Ga-PSMA-11 PET for the Diagnosis of Biochemically Recurrent Prostate Cancer. NCT04216134 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216134">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216134</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
259	ICTRP WHO. The Role of 68Gallium PSMA-11 in Enhancing Diagnosis of Primary and Metastatic Prostate Cancer. NCT04179968 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04179968">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04179968</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
260	ICTRP WHO. Head- to Head Comparison of [68Ga]Ga-PSMA-11 With [18F]PSMA-1007 PET/CT in Staging Prostate Cancer Using Histopathology and Immunohistochemical Analysis as Reference-Standard. NCT04159090 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04159090">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04159090</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
261	ICTRP WHO. Gallium-68 PSMA-11 PET/CT for the Diagnosis of Biochemically Recurrent Prostate Cancer. NCT04144010 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04144010">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04144010</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
262	ICTRP WHO. Experimental PET Imaging Scans Before Cancer Surgery to Study the Amount of PET Tracer Accumulated in Normal and Cancer Tissues. NCT04147494 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04147494">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04147494</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
263	ICTRP WHO. Etude de faisabilité du guidage par TEP-IRM/68Ga-PSMA du traitement HIFU-focal en cas de récurrence de cancer de prostate après radiothérapie - Etude PSMA. EUCTR2019-001276-10-FR [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001276-10-FR">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001276-10-FR</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A2, Intervention nicht erfüllt
264	ICTRP WHO. 68GA-PSMA-11 PET/CT Scan in Impacting Treatment Strategies for Patients With Prostate Cancer. NCT04050215 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04050215">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04050215</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
265	ICTRP WHO. 68 Ga PSMA PET/MRI for Hepatocellular Carcinoma. NCT03982407 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03982407">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03982407</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
266	ICTRP WHO. The Role of Ga68-PSMA-11 PET Imaging in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy. NCT03977610 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03977610">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03977610</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
267	ICTRP WHO. Exploring the role of androgen receptor blockade in increasing the expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) and enhancing 68Ga-PSMA-11-PET/CT imaging in patients with metastatic prostate cancer. ACTRN12619000720112 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000720112">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000720112</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
268	ICTRP WHO. 68-Ga PSMA 11 PET/MRI and 68-Ga RM2 PET/MRI for Evaluation of Prostate Cancer Response to HIFU Therapy. NCT03949517 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03949517">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03949517</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
269	ICTRP WHO. [18F]PSMA-11 PET/CT Phase 3 Clinical Study. NCT03911310 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03911310">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03911310</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
270	ICTRP WHO. A Prospective Comparison of fluorine- and gallium-labelled Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) radiotracers, using Positron Emission Tomography (PET-CT), in primary and suspected recurrent Prostate Cancer (PSMA-PET-PROFILE). ACTRN12619000460101 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000460101">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000460101</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
271	ICTRP WHO. 68Ga-PSMA PET in Diagnosing Metastasis in Patients With Ovarian Cancer. NCT03857087 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03857087">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03857087</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
272	ICTRP WHO. [18F]PSMA-11 PET/CT for prostate cancer – phase 3 clinical trial. EUCTR2018-003168-29-BE [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003168-29-BE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003168-29-BE</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
273	ICTRP WHO. A Trial of CTT1403 for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. NCT03822871 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03822871">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03822871</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
274	ICTRP WHO. Prospective trial comparing nanoparticle-magnetic resonance lymphography and 68Ga-PSMA positron emission tomography in nodal staging of prostate cancer. ACTRN12619000088145 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000088145">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000088145</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
275	ICTRP WHO. 68Ga PSMA 11 PET/MRI and 68Ga RM2 PET/MRI for Biopsy Guidance in Patients With Suspected Prostate Cancer. NCT03809078 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809078">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809078</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	
276	ICTRP WHO. Gallium-68 PSMA-11 PET Imaging in Prostate Cancer Patients. NCT03803475 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03803475">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03803475</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
277	ICTRP WHO. PSMA and C-11 Choline PET in Patients With Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. NCT03768349 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03768349">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03768349</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
278	ICTRP WHO. Fluciclovine F18 or Ga68-PSMA PET/CT to Enhance Prostate Cancer Outcomes. NCT03762759 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03762759">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03762759</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
279	ICTRP WHO. A Study of the Value of Hybrid PET/MR and PET/CT in Prostate Cancer. NCT03756077 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03756077">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03756077</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
280	ICTRP WHO. Study on patients with recurrence of prostate cancer with PET/MR. EUCTR2018-001036-21-IT [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001036-21-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001036-21-IT</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A2, Intervention nicht erfüllt
281	ICTRP WHO. Study on patients with prostate cancer with the PET/MR. EUCTR2018-001034-18-IT [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001034-18-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001034-18-IT</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
282	ICTRP WHO. Treatment of recurrent prostate cancer with <sup>177</sup> Lutetium-prostate specific membrane antigen ( <sup>177</sup> Lu-PSMA) theranostic and external beam radiation therapy. ACTRN12618001667202 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001667202">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001667202</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
283	ICTRP WHO. Prospective trial assessing the additive diagnostic value of <sup>68</sup> Ga-PSMA positron emission tomography (PSMA-PET) in men scheduled to undergo diagnostic biopsy for suspicion of prostate cancer.. ACTRN12618001640291 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001640291">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001640291</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
284	ICTRP WHO. Genesis GBM 001 Phase I/II study of <sup>68</sup> Ga-PSMA as a tumour targeting agent in relapsed glioblastoma. ACTRN12618001346268 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001346268">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001346268</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
285	ICTRP WHO. Comparison of PET With <sup>68</sup> GA-PSMA-11 and <sup>18</sup> F-Fluorocholine for Recurrence in Men With Prostate Cancer. NCT03623425 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03623425">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03623425</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	
286	ICTRP WHO. PSMA PET/CT for Prostate Cancer. NCT03573011 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573011">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573011</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
287	ICTRP WHO. Multicenter Randomized Trial of 68Ga-PSMA-11 PET/CT Based SRT After Radical Prostatectomy. NCT03582774 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03582774">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03582774</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
288	ICTRP WHO. Compare and contrast of two prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET tracer aids for detecting and staging prostate cancers.. ACTRN12618000665235 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000665235">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000665235</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
289	ICTRP WHO. Gallium Ga 68-labeled PSMA-11 PET/CT and Fluciclovine F18 PET/CT in Imaging Participants With Recurrent Prostate Cancer After Surgery. NCT03515577 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515577">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515577</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
290	ICTRP WHO. Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen PET in Diagnosing Patients With Thyroid Cancer. NCT03463889 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463889">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463889</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
291	ICTRP WHO. PSMA-PET for Biopsy and Treatment Guidance in Primary Prostate Cancer. NCT03429244 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03429244">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03429244</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
292	ICTRP WHO. Gallium-68 PSMA-11 PET in Patients With Biochemical Recurrence. NCT03396874 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396874">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396874</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
293	ICTRP WHO. Optimisation of [68Ga] PSMA-11 PET/CT Imaging Protocol for localizing primary prostate cancer prior to radical prostatectomy. NL-OMON29500 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON29500">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON29500</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
294	ICTRP WHO. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in Imaging Patients With Intermediate or High Risk Prostate Cancer Before Surgery. NCT03368547 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368547">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368547</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
295	ICTRP WHO. Gallium-68 PSMA-11 Positron Emission Tomography (PET) Imaging in Patients With Biochemical Recurrence. NCT03353740 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03353740">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03353740</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	
296	ICTRP WHO. Imaging of the prostate tumors using PET/CT and PET/MRI with the ligand of the prostatic specific membrane antigene 68Ga-PSMA-11. EUCR2017-004128-32-CZ [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCR2017-004128-32-CZ">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCR2017-004128-32-CZ</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
297	ICTRP WHO. Place of 68Ga-PSMA-11 PET-CT in the Therapeutic Decision at the End of the Initial Staging for High Risk Prostate Cancer Patients. NCT03344822 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344822">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344822</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
298	ICTRP WHO. PSMA-PET/CT for prostate cancer. EUCR2017-003461-96-BE [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCR2017-003461-96-BE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCR2017-003461-96-BE</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
299	ICTRP WHO. Comparative study of a specific imaging biomarker, 68Ga-PSMA-11, and the standard imaging protocol with 18F-Fluorocholine in the detection of Recurrence in Prostate Cancer Patients. EUCR2016-003740-36-PT [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCR2016-003740-36-PT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCR2016-003740-36-PT</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
300	ICTRP WHO. Positron Emission Tomography / Magnetic Resonance Imaging (PET/MRI) Guided Biopsy in Men With Elevated PSA. NCT03187990 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03187990">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03187990</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
301	ICTRP WHO. PSMA-PET scan for incurable or metastatic salivary gland cancer. EUCR2017-002093-40-NL [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCR2017-002093-40-NL">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCR2017-002093-40-NL</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
302	ICTRP WHO. 18F-DCFPyL PET/CT in High Risk and Recurrent Prostate Cancer. NCT03181867 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03181867">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03181867</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
303	ICTRP WHO. Dosimetry and Safety Phase 1 Study With 68Ga-PSMA-11 Sterile Cold Kit. NCT03183544 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03183544">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03183544</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
304	ICTRP WHO. A study in male patients with newly diagnosed prostate cancer to assess the accuracy of an imaging tracer at diagnosing prostate cancer, in comparison to standard prostate biopsy. In addition, the study will collect additional data on the tracers safety, look at the possible ability in the tracer detecting cancer spread to nearby bone and look at the tumour uptake of the tracer.. EUCR2016-001815-19-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCR2016-001815-19-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCR2016-001815-19-DE</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
305	ICTRP WHO. Optimisation of [68Ga] PSMA-11 PET/CT Imaging Protocol for localizing primary prostate cancer prior to radical prostatectomy. NL-OMON43099 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON43099">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON43099</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
306	ICTRP WHO. A prospective study to assess the diagnostic accuracy and management impact of Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) PET scanning in men with prostate cancer being considered for surgery or radiotherapy.. ACTRN12617000005358 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000005358">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000005358</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
307	ICTRP WHO. Measurement of variation in imaging report findings for 68Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with prostate cancer: an international study with participation of multiple centers. ISRCTN13499475 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13499475">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13499475</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
308	ICTRP WHO. Optimisation of [68Ga] PSMA-11 PET/CT Imaging Protocol for finding the location of prostate cancer lesions in patients who were newly diagnosed with prostate cancer. EUCTR2016-002485-31-NL [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002485-31-NL">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002485-31-NL</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
309	ICTRP WHO. Gallium Ga 68-labeled PSMA-11 PET/CT in Detecting Recurrent Prostate Cancer in Patients After Initial Therapy. NCT02940262 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02940262">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02940262</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
310	ICTRP WHO. Vaccination against prostate cancer. ISRCTN14654848 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14654848">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14654848</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
311	ICTRP WHO. Gallium-68 PSMA-11 PET in Patients With Biochemical Recurrence. NCT02918357 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918357">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918357</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
312	ICTRP WHO. Gallium-68 PSMA-11 PET in Intermediate to High-risk Prostatectomy Patients. NCT02919111 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919111">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919111</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
313	ICTRP WHO. Evaluation of [68Ga]PSMA PET/MRI in intermediate and high risk prostate cancer – a comparison with mpMRI, [11C]ACE PET/CT and histopathological validation . EUCTR2015-005046-55-SE [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005046-55-SE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005046-55-SE</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
314	ICTRP WHO. Correlation Between SUV on 68Ga-HBED-CC-PSMA and Gleason Score in Prostate Cancer. NCT02796807 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02796807">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02796807</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	
315	ICTRP WHO. 68Ga-PSMA-11 PET/MRI in Finding Tumors in Patients With Intermediate or High-Risk Prostate Cancer Undergoing Surgery. NCT02678351 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02678351">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02678351</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
316	ICTRP WHO. 68Ga-PSMA PET/CT in Detecting Prostate Cancer Recurrence in Patients With Elevated PSA After Initial Treatment. NCT02673151 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02673151">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02673151</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
<b>EU Clinical Trials Register</b>		
317	EU-CTR. PSMAfore : A phase III, Open-label, Multi-Center, Randomized Study Comparing 177Lu-PSMA-617 vs. a Change of androgen receptor-directed therapy in the Treatment of Taxane Na <sup>+</sup> ve Men with Progressive .... EUCTR2020-003969-19 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003969-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003969-19</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
318	EU-CTR. PSMAAddition : An International Prospective Open-label, Randomized, Phase III Study comparing 177Lu-PSMA-617 in combination with Standard of Care, versus Standard of Care alone, in adult male patien.... EUCTR2020-003968-56 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003968-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003968-56</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
319	EU-CTR. [18F]PSMA-11 PET/CT for prostate cancer “ phase 3 clinical trial. EUCTR2018-003168-29 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003168-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003168-29</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
320	EU-CTR. Phase III study for evaluation of the diagnostic performance of [18F]CTT1057 PET imaging in patients with prostate cancer with rising PSA levels [biochemical recurrence (BCR)] (GuidePath). EUCTR2020-003959-16 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003959-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003959-16</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
321	EU-CTR. PSMA-PET/CT for prostate cancer. EUCTR2017-003461-96 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003461-96">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003461-96</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
322	EU-CTR. Evaluation of diagnostic accuracy of [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of Intermediate and High Risk Prostatic Cancer in men newly diagnosed. EUCTR2019-004685-18 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004685-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004685-18</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
323	EU-CTR. Phase III clinical trial Oligometastatic and Oligorecurrent PROstate Cancer: enhancing patientsâ€™ selection by new ImagiNG biomarkers. EUCTR2018-004458-14 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004458-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004458-14</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
324	EU-CTR. Optimisation of [68Ga] PSMA-11 PET/CT Imaging Protocol for localizing primary prostate cancer prior to radical prostatectomy. EUCTR2016-002485-31 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002485-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002485-31</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
325	EU-CTR. Evaluation of [68Ga]PSMA PET/MRI in intermediate and high risk prostate cancer â€“ a comparison with mpMRI, [11C]ACE PET/CT and histopathological validation. EUCTR2015-005046-55 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005046-55">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005046-55</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
326	EU-CTR. Neoadjuvant [177Lu]Lu-PSMAI&T radioligand therapy (PSMA-RLT) for patients with oligometastatic prostate cancer diagnosed using [68Ga]Ga-PSMA-11 PET imaging followed by radical prostatectomy: A Pros.... EUCTR2022-004115-92 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-004115-92">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-004115-92</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
327	EU-CTR. Use of 18F-PSMA-11 PET for detection of lesions in iodine refractory thyroid cancers. EUCTR2021-000456-19 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000456-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000456-19</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
328	EU-CTR. 68Ga-PSMA-PET/CT imaging for locally advanced, recurrent and metastatic adenoid cystic carcinoma or salivary duct carcinoma. EUCTR2017-002093-40 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002093-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002093-40</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
329	EU-CTR. Multicentre Evaluation of Clinical Applications of Innovative PET/MRI with a 68Ga-PSMA-11 Radiotracer when Planning a Personalised Therapy in Prostate Cancer Patients. EUCTR2021-004257-24 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004257-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004257-24</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
330	EU-CTR. An open-label, multicentre, integrated Phase 1 & 2 study to evaluate the safety, tolerability, radiation dosimetry and anti-tumour activity of Lutetium (177Lu) rhPSMA-10.1 injection in men with met.... EUCTR2022-002407-37 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002407-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002407-37</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
331	EU-CTR. Pre-operative evaluation by [18F]-JK PSMA-7 PET/CT in intermediate and high-risk prostate cancer patients, candidates for radical prostatectomy with curative intent: a pilot study. EUCTR2020-001085-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001085-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001085-11</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
332	EU-CTR. Treatment of Metastatic prostate cancer castration resistant (mCRPC) with 223RaCl2: response evaluation with a novel tracer 68Ga-PSMA PET molecular imaging. EUCTR2017-001395-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001395-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001395-38</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
333	EU-CTR. An open label, single-arm, phase 2 study of neoadjuvant PEMbrolizumab before radical PROstatectomy (PEM-PRO) in high-risk prostate cancer patients. EUCTR2019-004782-40 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004782-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004782-40</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
334	EU-CTR. Phase II monocentric study on prostate cancer restaging using PET/MR with innovative radiotracers. EUCTR2018-001036-21 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001036-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001036-21</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
335	EU-CTR. Phase II monocentric study to evaluate a novel approach for staging prostate cancer patients by using a fully integrated hybrid PET/MRI. EUCTR2018-001034-18 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001034-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001034-18</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
336	EU-CTR. The Role of Imaging Guided Surgery to Improve the Detection of LymphNode metastases in Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy and Extended Pelvic Lymph Node Dissection. EUCTR2020-003183-68 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003183-68">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003183-68</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
337	EU-CTR. Multi-institutional Evaluation of the Cost-effectiveness of PSMA-PET/CT for the Detection of Pelvic Lymph Node Invasion in Newly Diagnosed Prostate Cancer Patients. EUCTR2021-002055-12 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002055-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002055-12</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
338	EU-CTR. SPLASH: Study Evaluating Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Treatment Using 177Lu-PNT2002 PSMA Therapy After Second-line Hormonal Treatment. EUCTR2021-002641-15 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002641-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002641-15</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
339	EU-CTR. Comparative study of 68Ga-PSMA-11 PET and 18F-Fluorocholine PET in the detection of Recurrence in Prostate Cancer Patients after Radical Treatment. EUCTR2016-003740-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003740-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003740-36</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
340	EU-CTR. A Master Protocol Evaluating the Safety and Efficacy of Therapies for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). EUCTR2020-001305-23 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001305-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001305-23</a> . Aufgerufen am: 23.04.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt

**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 4-101 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 4-101 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

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

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VISION

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie ist der Vergleich von ( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC alleine bei Patienten mit progressivem PSMA-positiven mCRPC bezüglich der Endpunkte rPFS und OS.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die VISION-Studie ist eine internationale, prospektive, randomisierte, nicht verblindete, aktiv-kontrollierte und multizentrisch angelegte Phase III-Studie des Wirkstoffs (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan im Parallelgruppendesign.</p> <p>Die Zuteilung in die Studienarme ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC bzw. BSC/BSoC allein) erfolgte im Verhältnis 2:1 und war bezüglich der folgenden Faktoren stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum-Laktatdehydrogenase (<math>\leq 260</math> IU/L vs. <math>&gt; 260</math> IU/L)</li> <li>• Vorhandensein von Lebermetastasen (ja oder nein)</li> <li>• ECOG-PS (0-1 vs. 2)</li> <li>• ARPI als Teil von BSC/BSoC (ja vs. nein)</li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es acht Protokolländerungen vor Schließung der Datenbank (drei globale und fünf länderspezifische Änderungen [eine für das Vereinigte Königreich, zwei für Schweden und zwei für Deutschland]). Die wesentlichen Änderungen sind nachfolgend zusammengefasst.</p> <p><u>Lokale Protokolländerung; Version 1.1 vom 03.07.2018 (genehmigt durch Independent Ethics Committee [IEC]/ Institutional Review Board [IRB])</u></p> <p>Diese Änderung gilt nur für Großbritannien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Zeitpunkt der Bewertung von Unerwünschten Ereignissen beginnt mit Erteilung der Einverständniserklärung</li> <li>• Formulierung zu Verhütungsmethoden hinzugefügt</li> </ul> <p><u>Lokale Protokolländerung; Version 1.2 vom 26.09.2018 (genehmigt durch IEC/IRB)</u></p> <p>Diese Änderung gilt nur für Deutschland:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Zeitpunkt der Bewertung von Unerwünschten Ereignissen beginnt mit Erteilung der Einverständniserklärung</li> </ul>

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

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formulierung zur Verhütungsmethoden hinzugefügt</li> </ul> <p><u>Globale Protokolländerung; Version 2.0 vom 16.01.2019 (Studienzentren haben diese Änderung nie berücksichtigt. Die Änderung wurde einigen IECs zur Verfügung gestellt, um Amendment 3.0 zu genehmigen)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme der Änderungen, die nur Großbritannien und Deutschland betrafen</li> <li>• Ergänzung einer Konformitätserklärung wie in Schweden gefordert</li> <li>• Aufnahme des alternativen primären Endpunkts radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) und Aktualisierung auf eine rPFS- und eine OS-Analyse</li> <li>• Klärung der Berücksichtigung und des Zeitpunkts des Beginns von BSC/BSoC</li> <li>• Klärung der Ein- und Ausschlusskriterien</li> <li>• Klärung der Verfahren und Zeitpläne</li> <li>• Klarstellung, dass das Fortschreiten der Krankheit nicht als AE oder SAE gilt</li> <li>• Klärung der Anfangs- und Endzeitpunkte für unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung auftreten (TEAE) für <sup>68</sup>Ga-PSMA-11, (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat und BSC/BSoC-TEAEs</li> </ul> <p><u>Globale Protokolländerung; Version 3.0 vom 01.04.2019 (Genehmigt durch IEC/IRB)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Name des Sponsors aktualisiert</li> <li>• Aktualisierte Hintergrundinformation</li> <li>• Klarstellung, dass rPFS ein alternativer primärer Endpunkt ist</li> <li>• Klärung der Ein- und Ausschlusskriterien und Ergänzung spezifischer Kriterien in Bezug auf BSC/BSoC-Optionen, die für die Patienten als für den Einschluss ermittelt werden müssen</li> <li>• Nach dem 6. Zyklus erfolgen die Visiten nun alle 12 Wochen (± 4 Tage)</li> <li>• Es wurden zusätzliche Angaben zur langfristigen Nachbeobachtung hinzugefügt, darunter eine zweite Einwilligungserklärung, die von Patienten zu unterzeichnen ist, die ihre Einwilligung zurückziehen oder den aktiven Teil der Studie aus einem anderen Grund als radiographische Krankheitsprogression verlassen. Dazu gehörte auch die radiographische Nachbeobachtung</li> <li>• Plasma-Testosteron wurde als akzeptable Form des Testosteron-Tests hinzugefügt</li> <li>• Fenster bezüglich Erhebungszeiträumen für Fragebögen zu Lebensqualität und Schmerzen wurden hinzugefügt</li> <li>• Das Literaturverzeichnis wurde aktualisiert</li> </ul>

		<p><u>Globale Protokolländerung; Version 4.0 vom 08.07.2019 (Genehmigt durch IEC/IRB)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Gesamtzahl der in die Studie randomisierten Patienten wurde um 64 erhöht, um eine ausreichende Anzahl von Ereignissen für eine entsprechende Power bei insgesamt 814 Patienten zu erhalten.</li> <li>• Details für die bestätigende Auswertung bezüglich OS (basierend auf allen randomisierten Patienten auf einer ITT-Grundlage, d. h. alle Patienten, die seit Beginn der Studie eingeschlossen wurden) und die rPFS-Analyse basierend auf am oder nach dem 5. März 2019 randomisierten Patienten wurden hinzugefügt.</li> <li>• Die Zuordnung von <math>\alpha</math> zwischen rPFS und OS wurde angepasst, wobei die ursprüngliche Power sowohl für rPFS (ca. 85 %) als auch für OS (90 %) erhalten blieb. Zuweisung von <math>\alpha = 0,004</math> für rPFS, 0,001 für die Interimanalyse von OS und 0,02-0,025 für OS. Zuvor lautete die Zuordnung rPFS = 0,001 und OS = 0,023</li> <li>• Zusätzliche Details zu Auswertungen wurden ergänzt hinsichtlich <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-Scandaten, der Rolle des unabhängigen Bewertungskomitees sowie eine quantitative Analyse zur Bewertung der Tumorlast und der Tumormerkmale mit rPFS, OS und anderen Ansprechmaßen gemäß den PCWG3-Kriterien hinzugefügt</li> <li>• Weitere Klärung der Anfangs- und Endzeitpunkte für unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung auftreten (TEAE) für <sup>68</sup>Ga-PSMA-11, (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan und BSC/BSoC-TEAEs</li> <li>• Zusätzliche Formulierung zur Klärung der Absicht, radiographische Untersuchungen bei Patienten vorzunehmen, die die Behandlung aus anderen Gründen als einer radiographischen Progression abgebrochen haben</li> </ul> <p><u>Lokale Protokolländerung; Version 4.1 vom 09.08.2019 (Genehmigt durch IEC/IRB)</u></p> <p>Diese Änderung gilt nur für Deutschland:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle oben genannten Protokolländerungen für die Versionen 2, 3 und 4 wurden aufgenommen</li> <li>• Es wurde eine Dosimetrie-, PK- und EKG-Teilstudie hinzugefügt, die eine nicht-randomisierte Kohorte ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC) von etwa 30 Patienten aus ausgewählten Standorten in Deutschland umfasste</li> </ul> <p><u>Lokale Protokolländerung; Version 4.2 vom 25.02.2020 (Genehmigt durch IEC/IRB)</u></p> <p>Diese Änderung gilt nur für Schweden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Abschnitte über die Langzeitbehandlung (LTFU), Streichung der Anforderung, am Ende der Behandlung eine zusätzliche Einwilligung zu unterzeichnen</li> </ul>
--	--	--

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

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Lokale Protokolländerung; Version 4.3 vom 04.06.2020 (Genehmigt durch IEC/IRB)</u>                      Diese Änderung gilt nur für Schweden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierte E-Mail-Adresse des medizinischen Verantwortlichen</li> <li>• Geringfügige Aktualisierungen der folgenden Abschnitte nach Überprüfung durch den nationalen Prüfartz, um mehr Klarheit in Bezug auf das Ende/die Fertigstellung der Behandlung und den Widerruf der Einwilligung zu schaffen:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zusammenfassung der klinischen Studie</li> <li>○ 3.1 Überblick über das Design der klinischen Studie</li> <li>○ 3.4.4 Visite am Ende der Behandlung</li> <li>○ 4.3 Rücknahme der Einwilligung des Probanden zur Studie oder Behandlung</li> <li>○ 5.5 Abbruch der Behandlung</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Lokale Protokolländerung; Version 4.4 vom 22.07.2020 (Genehmigt durch IEC/IRB)</u>                      Diese Änderung gilt nur für Deutschland und bezieht sich auf die Dosimetrie-Teilstudie (siehe Appendix 12, Protokoll V5.1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzliche planare Ganzkörperszintigraphie und 3D-SPECT-Bildgebung von Zyklus 2 bis Zyklus 6 der (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan-Behandlung, um die lokalen Strahlenschutzgesetze und Richtlinien in Deutschland zu befolgen</li> <li>• Bestimmung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von Zyklus 1 bis Zyklus 6 der (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan-Behandlung zur Bewertung einer potenziellen Nierentoxizität</li> </ul> <p><u>Globale Protokolländerung; Version 5.0 vom 26.04.2021 (Genehmigt durch IEC/IRB)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verlängerung der Langzeitbeobachtung um bis zu 12 weitere Monate, nachdem das Protokoll V5.0 an jedem Standort eingeführt wurde</li> <li>• Verringerung der erforderlichen Untersuchungen für jede Langzeitbeobachtung</li> <li>• Hinzufügen der Anforderung schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation während der Langzeitbeobachtung sowie Einzelheiten über renale Toxizitäten und sekundäre Malignome zu melden</li> <li>• Aktualisierung der Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aufgrund des Wechsels zu Novartis Safety vs. PrimeVigilance</li> </ul>

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

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Fuß- und Kopfzeilen, so dass auf allen Seiten V5.0 steht. In V4.0 stand auf den Seiten 73 bis 95 "V3.0". Der Inhalt dieser Seiten wurde zwischen den Versionen V3.0 und V4.0 nicht geändert; es handelte sich um einen typografischen Fehler</li> </ul> <p><u>Lokale Protokolländerung: Version 5.1 vom 15.06.2021 (Genehmigt durch IEC/IRB)</u></p> <p>Diese Änderung gilt nur für Deutschland:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrative Aktualisierung zur Angleichung an das globale Protokoll V5.0</li> <li>• Aktualisierungen in der Zusammenfassung zur Angleichung an frühere Änderungen am Hauptteil des Protokolls, einschließlich der beiden alternativen primären Endpunkte</li> <li>• Verlängerung der Langzeitbeobachtung um bis zu 12 weitere Monate, nachdem das Protokoll V5.1 an jedem Standort eingeführt wurde             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Klarstellung, dass Patienten, die noch mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan behandelt werden, bis zu 6 Zyklen erhalten, bevor sie in die Langzeitbeobachtung übergehen</li> <li>○ Klarstellung, dass Patienten, die am aktiven Teil der Studie teilnehmen, aber nicht mehr mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan behandelt werden, in die Langzeitbeobachtung übergehen</li> <li>○ Verlängerung der Langzeitbeobachtung für 12 weitere Monate, nachdem das Protokoll V5.1 an jedem Standort eingeführt wurde</li> </ul> </li> <li>• Verlängerung der Kontrazeption von 3 auf 6 Monate zur Angleichung an die letzte IB-Version 6.0</li> <li>• Verringerung der erforderlichen Untersuchungen für jede Langzeitbeobachtung</li> <li>• Hinzufügen der Anforderung schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation während der Langzeitbeobachtung sowie Einzelheiten über renale Toxizitäten und sekundäre Malignome zu melden</li> <li>• Aktualisierung der Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aufgrund des Wechsels zu Novartis Safety vs. PrimeVigilance</li> <li>• Aktualisierte Fuß- und Kopfzeilen, so dass auf allen Seiten V5.1 DE steht</li> </ul> <p><u>Protokolländerung: Version 6.0 (sowie 6.1 für Deutschland) vom 26.05.2022</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verlängerung der Langzeitnachbeobachtung für die Patienten dieser Studie, um eine konsistente Erfassung von Langzeit-Sicherheitsdaten zu gewährleisten, bis eine neue Langzeit-Sicherheits-Nachbeobachtungsstudie verfügbar ist (um die FDA-Anforderungen nach der Markteinführung zu erfüllen; voraussichtlich im zweiten Quartal 2023).</li> </ul>

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

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Protokolländerung; Version 7.0 (sowie 7.1 für Deutschland) vom 14.09.2022</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Zweck dieser Protokolländerung V7 ist die Dokumentation der Lücke zwischen der letzten Visite des Patienten unter Protokolländerung V5 und der ersten Visite des Patienten nach Protokolländerung V6, da aufgrund der späten Fertigstellung der Protokolländerung V6 eine zeitliche Lücke bestehen könnte.</li> <li>• Die Einzelheiten der Protokolländerungen sind wie folgt:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ V5 verlängerte die Langzeitnachbeobachtung um ein Jahr.</li> <li>○ V6 verlängerte die Langzeitnachbeobachtung weiter, bis eine separate Langzeitnachbeobachtungs-Studie verfügbar ist.</li> </ul> </li> <li>• Trotz des zeitlichen Abstands zwischen diesen beiden Protokolländerungen V5 und V6 wurde vorgeschlagen, die Studie mit dem Patienten fortzusetzen, um die FDA-Anforderungen für die Zeit nach der Vermarktung zu erfüllen, sodass weiterhin Langzeitsicherheitsdaten (mit derselben Patienten-ID) für den wieder aufgenommenen Patienten gesammelt werden.</li> <li>• Mit dieser Protokolländerung V7 wird ein zusätzlicher Nachtrag zur Einverständniserklärung veröffentlicht, um das Einverständnis des Patienten zur Fortsetzung der Studie zu dokumentieren.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Es galten die folgenden wesentlichen Kriterien für männliche Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch, pathologisch und/oder zytologisch nachgewiesenes Prostatakarzinom.</li> <li>• Progressives mCRPC gemäß PCWG3-Kriterien. Hierzu musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: Serum-PSA-Progression; Progression des Weichteilgewebes; Progression der Knochenkrankung</li> <li>• Vortherapie mit mindestens einem ARPI (z. B. Enzalutamid und/oder Abirateron)</li> <li>• Vortherapie mit mindestens einem, aber nicht mehr als zwei Taxanregimen. Ein Taxanregime ist definiert als mindestens zwei Zyklen eines Taxans. Wenn ein Patient nur eine Taxanbehandlung erhalten hat, ist der Patient zur Teilnahme berechtigt, wenn der Arzt des Patienten ihn für ungeeignet hält, eine zweite Taxanbehandlung zu erhalten (z. B. Gebrechlichkeit wegen geriatrischer oder gesundheitlicher Gründe, Intoleranz, usw.).</li> <li>• Positiver <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT-Scan, gemäß zentraler Bewertung des Sponsors.</li> <li>• ECOG Performance Status 0-2</li> </ul>

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

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens 1 metastatische Läsion, die zu Studienbeginn auf dem CT, MRT oder Knochenscan zu sehen ist.</li> <li>• Adäquate Knochenmarkreserve, Leber- und Nierenfunktion</li> </ul> <p>Die vollständige Auflistung der Einschlusskriterien kann dem Protokoll entnommen werden [55].</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u>  <u>Patienten, die jegliches der folgenden wesentlichen Kriterien erfüllten, waren von der Studie ausgeschlossen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Behandlung mit einer der folgenden Therapien innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung: Strontium-89, Samarium-153, Rhenium-186, Rhenium-188, Radium-223, Halbkörperbestrahlung. Eine vorangegangene PSMA-Radioligandentherapie ist nicht erlaubt.</li> <li>• Jede systemische Krebstherapie (z. B. Chemotherapie, Immuntherapie oder biologische Therapie) innerhalb von 28 Tagen vor dem Tag der Randomisierung.</li> <li>• Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber den Komponenten der Studientherapie oder deren Analoga.</li> <li>• Patienten mit Metastasen des Zentralnervensystems in der Anamnese, die keine Therapie erhalten haben (Operation, Strahlentherapie, Gamma-Knife), die neurologisch instabil und symptomatisch waren und die Kortikosteroide zum Erhalt der neurologischen Integrität erhalten. Patienten mit epiduraler Erkrankung, Beteiligung des Spinalkanals oder vorheriger Beteiligung des Rückenmarks, die unbehandelt, instabil und neurologisch beeinträchtigt waren.</li> <li>• Gleichzeitiges Vorhandensein schwerwiegender (vom Studienleiter bestimmt) Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, kongestive Herzinsuffizienz gemäß New York Heart Association (NYHA) Klasse III oder IV, Vorgeschichte eines kongenitalen verlängerten QT-Syndroms, unkontrollierte Infektionen, aktive Hepatitis B oder C oder andere signifikante komorbide Erkrankungen, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme oder Zusammenarbeit an der Studie beeinträchtigen würden.</li> </ul> <p>Die vollständige Auflistung der Ausschlusskriterien kann dem Protokoll entnommen werden [55].</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie: Endocyte, Inc., a Novartis company</p> <p>Internationale Studie mit 86 Zentren in den folgenden Ländern:</p> <p>Belgien, Kanada, Dänemark, Frankreich, Niederlande, Puerto Rico, Schweden, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten</p>

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

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Für beide Behandlungsarme betrug die Zyklusdauer für die Zyklen 1-6 sechs Wochen und für Zyklus 7 und darüber hinaus 12 Wochen. Ab Zyklus 7 sollten alle Patienten aus beiden Behandlungsarmen nur noch BSC/BSoC erhalten.</p> <p><u>Diagnostik hinsichtlich PSMA-Positivität</u></p> <p>Einmalige Applikation des Diagnostikums zur Selektion von Patienten für einen Einschluss in die Behandlungsphase der Studie.</p> <p>Gallium-(<sup>68</sup>Ga)Gozetotid wurde als einzelne i.v.-Injektion über 10 - 20 Sekunden in einer Dosis von 111 - 185 MBq (3-5 mCi) verabreicht, gefolgt von einer Kochsalzinfusion. Die Infusion wurde nur von qualifiziertem/autorisiertem Personal verabreicht. Die Bildgebung und Dosierung erfolgte in Übereinstimmung mit den nationalen und/oder lokalen Strahlenschutzbestimmungen. Die Bildgebung wurde mit einer PET/CT-Kamera durchgeführt. In Verbindung mit den PET-Scans wurden niedrig dosierte CT-Transmissions-Scans gemäß dem Behandlungsstandard des Standorts durchgeführt. Die empfohlene anatomische Abdeckung der Bilder reichte von der Schädelbasis bis zur Mitte des Oberschenkels. Die Bildgebung erfolgte 50-100 Minuten nach der Injektion mit Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid. In einigen Zentren gehörte die Verabreichung von Furosemid zum Standard, um die Eliminierung von Restaktivität im Harnsystem zu fördern; dies war jedoch im Rahmen des PET-Protokolls nicht erforderlich.</p> <p><u>Prüfintervention:</u></p> <p>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan: 7,4 GBq (± 10 %) alle 6 Wochen für max. 6 Zyklen + BSC/BSoC (siehe Vergleichsintervention)</p> <p><u>Vergleichsintervention:</u></p> <p>Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes und lokalen Vorgaben. Sofern machbar, wurde BSC/BSoC vor Randomisierung optimiert. Die Behandlung wurde fortgesetzt, solange sich nach Maßgabe des Prüfarztes ein klinischer Nutzen für den Patienten ergab oder bis eine Therapie erforderlich war, die in der Studie nicht erlaubt war.</p> <p>Erlaubt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterstützende Maßnahmen (Schmerzmedikamente, Transfusionen, Hydratation etc.)</li> <li>• Ketoconazol</li> <li>• Antiandrogene (einschließlich jeglicher Kortikosteroide und 5-Alpha-Reduktasehemmer)</li> <li>• Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid oder jegliches anderes ARPI</li> </ul>

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

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Strahlentherapie als externe Strahlentherapie oder Brachytherapie (systemische Radioisotope (z. B. Radium-223) oder Halbkörper-Strahlentherapie waren in der Studie nicht erlaubt)</li> <li>• Knochenspezifische Wirkstoffe: Zoledronsäure, Denosumab, Bisphosphonate</li> </ul> <p>Im Verlauf der Studie konnten die Wirkstoffe nach Bedarf kombiniert und angepasst werden.</p> <p>Nicht erlaubt waren:</p> <p>Prüfpräparate, zytotoxische Chemotherapie, Immuntherapie, andere systemische Radioisotope (z. B. Radium-223) oder eine Halbkörper-Strahlentherapie.</p> <p><u>Dosisanpassungen und -unterbrechungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan: Nach Ermessen des Prüfarztes kann eine Dosis verschoben oder reduziert (einmalig, höchstens um 20 %) werden. Nach einer Dosisreduktion konnte die Dosis nicht wieder erhöht werden. Wenn bei einem Patienten weitere Toxizitäten auftraten, die eine weitere Reduzierung erforderten, wurde die Behandlung abgebrochen. Bei einer Behandlungsverzögerung aufgrund von UE oder Toxizitätsmanagement, welche länger als 4 Wochen andauerte, wurde die Behandlung abgebrochen.</li> <li>• BSC/BSoC: Dosisanpassungen und -unterbrechungen von BSC/BSoC erfolgten gemäß lokalen Richtlinien.</li> </ul>
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><b>Zielkriterien</b></p> <p><u>Primärere Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rPFS: Das rPFS wurde definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der radiographischen Krankheitsprogression auf der Grundlage der zentralen Bewertung gemäß den PCWG3-Kriterien oder dem Tod beliebiger Ursache.</li> <li>• OS: Das OS wurde definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes beliebiger Ursache.</li> </ul> <p><u>Sekundärere Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechen gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) –Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ORR: Die Gesamtansprechrates (ORR) wurde definiert als der Anteil der Patienten mit einem BOR bestehend aus CR oder PR. Die ORR basierte auf dem Ansprechen nach RECIST v1.1 für Patienten mit messbarer Erkrankung bei Studienbeginn gemäß einer zentralen Bewertung.</li> </ul> </li> </ul>

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

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Disease Control Rate: Die DCR wurde definiert als der Anteil der Patienten mit einer BOR von CR, PR, stabiler Erkrankung (&gt;6 Wochen) oder Non-CR/Non-PD (&gt;6 Wochen) gemäß RECIST v1.1 nach einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung.</li> <li>• Zeit bis zum ersten SSE: Die Zeit bis zum ersten SSE wurde definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des SSE oder des Todes beliebiger Ursache.</li> </ul> <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan</li> <li>• EQ-5D-5L, FACT-P und BPI-SF</li> <li>• Gesundheitsökonomische Parameter</li> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS) (radiographisch, klinisch, prostataspezifisches Antigen [PSA])</li> <li>• Biochemisches Ansprechen gemäß PSA; Alkalische Phosphatase (ALP) und Lactatdehydrogenase (LDH)</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderungen sind bereits unter Item 3b beschrieben worden und können diesem entnommen werden.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Stichprobengröße wurde auf der Grundlage der alternativen primären Endpunkte rPFS und OS bestimmt.</p> <p>Auf der Grundlage eines nicht linearen Patientenzugangs über einen Zeitraum von 14 Monaten wurde erwartet, dass bei einer Gesamtzahl von 814 randomisierten Patienten, die auf ITT-Basis mindestens 13 Monate lang beobachtet wurden, 508 Todesfälle auftreten würden. Diese Anzahl von Ereignissen lieferte mindestens 90 % Power, um die Hypothese zu testen, dass die Hazard Ratio (HR) für das OS 0,7306 oder besser ist, mit einem 1-seitigen Alpha-Niveau von mindestens 0,020.</p> <p>Für das rPFS wurden insgesamt etwa 557/814 Patienten erwartet, die am oder nach dem 05.03.2019 randomisiert werden sollten (primäre Analyse des rPFS); bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens etwa 6 Monaten sollten bei diesen Patienten 364 rPFS-Ereignisse auftreten, um mit einer Power in Höhe von 84% die Hypothese zu testen, dass die HR des rPFS 0,67 oder besser ist, mit einem 1-seitigen Alpha-Niveau von 0,004. Zum Zeitpunkt dieser rPFS-Analyse wurden 341 Todesfälle unter allen randomisierten Patienten erwartet. Diese vorläufigen OS-Daten sollten mit einem 1-seitigen Alpha-Niveau von 0,001 analysiert werden.</p> <p>Zur Bestimmung der rPFS-Ereignisse sollten zentrale unabhängige Bewertungen herangezogen werden.</p>

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

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das Alpha-Niveau, das in der finalen Analyse für den Endpunkt OS gilt, hängt von den primären rPFS- und OS-Zwischenergebnissen ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn <math>p &lt; 0,004</math> einseitig für rPFS und <math>p &lt; 0,001</math> einseitig für OS (Interim) erreicht wird, wird das Alpha-Niveau für die finale Analyse des Endpunkts OS auf 0,025 einseitig angehoben.</li> <li>• Wenn <math>p &lt; 0,004</math> einseitig für das rPFS erreicht wird, aber <math>p &lt; 0,001</math> einseitig für OS (Interim) nicht erreicht wird, dann wird das einseitige Alpha-Niveau für die finale Analyse des OS 0,024 sein.</li> <li>• Wenn <math>p &lt; 0,004</math> einseitig für rPFS nicht erreicht wird, aber <math>p &lt; 0,001</math> einseitig für OS (Interim) erreicht wird, wird das einseitige Alpha-Niveau für die finale Analyse des OS auf 0,021 angehoben.</li> <li>• Wenn <math>p &lt; 0,004</math> einseitig für rPFS nicht erreicht wird und <math>p &lt; 0,001</math> einseitig für OS (Interim) nicht erreicht wird, bleibt das einseitige Alpha-Niveau für die finale Analyse von OS bei 0,020.</li> </ul> <p>Dieses Design bot eine Power von mindestens 90 % für den Endpunkt OS und 84 % für den Endpunkt rPFS mit einer Typ-I-Fehlerrate von <math>\leq 0,025</math> (einseitig).</p> <p>Die beobachteten HRs, die <math>p &lt; 0,004</math> für rPFS und die Interimanalyse von OS erfüllen, sind 0,745 bzw. 0,701; die beobachteten HRs, die <math>p &lt; 0,020</math> bis <math>p &lt; 0,025</math> in der finalen Analyse des Endpunkts OS erfüllen, sind 0,824 bis 0,823.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Interimanalyse für den Endpunkt OS war geplant, sobald 364 rPFS-Ereignisse aufgetreten sind. Die Analyse sollte mit der ITT-Population durchgeführt werden, welche alle randomisierten Patienten enthält. Die Interimanalyse für den Endpunkt OS wurde nicht durchgeführt, da die geplante Anzahl von OS Ereignissen vor der geplanten Anzahl von rPFS Ereignissen beobachtet wurde
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es erfolgte eine Blockrandomisierung mittels Interactive Response Technology (IRT).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 einem der beiden Studienarme (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC alleine) zugeordnet. Es erfolgte eine Blockrandomisierung mittels IRT.</p> <p>Bei Randomisierung erfolgte eine Stratifikation nach den folgenden vier Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum-Laktatdehydrogenase (<math>\leq 260</math> IU/L vs. <math>&lt; 260</math> IU/L)</li> <li>• Vorhandensein von Lebermetastasen (ja oder nein)</li> <li>• ECOG-PS (0-1 vs. 2)</li> <li>• ARPI als Teil von BSC/BSoC (ja vs. nein)</li> </ul>

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

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>9</b>	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	Der Zugriff auf die randomisierte Behandlungszuteilung war auf diejenigen Personen beschränkt, deren Rolle den Zugriff zur Erfüllung ihrer Studienaufgaben erforderte. Einzelheiten darüber, welche Rollen und Personen Zugang zu den unverblindeten Daten hatten, wurden in einem separaten Datenzugangsplan dokumentiert, der vom Sponsor verwaltet wurde. Das Datum des Zugriffs und der Grund für den Zugriff wurden festgehalten.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte durch das IRT.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Ein von Endocyte beauftragtes Auftragsforschungsinstitut war für die verblindete unabhängige zentrale Bewertung der per Bildgebung erhobenen Endpunkte (rPFS, ORR) verantwortlich.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Das statistische Design der Studie ist so angelegt, dass die Studie, um als positiv eingestuft zu werden, eine statistische Signifikanz entweder für rPFS oder OS auf dem jeweils zugewiesenen Signifikanzniveaus $\alpha$ erreichen muss. Es ist nicht erforderlich, sowohl für rPFS als auch für OS statistische Signifikanz zu erreichen, um als positive Studie eingestuft zu werden.

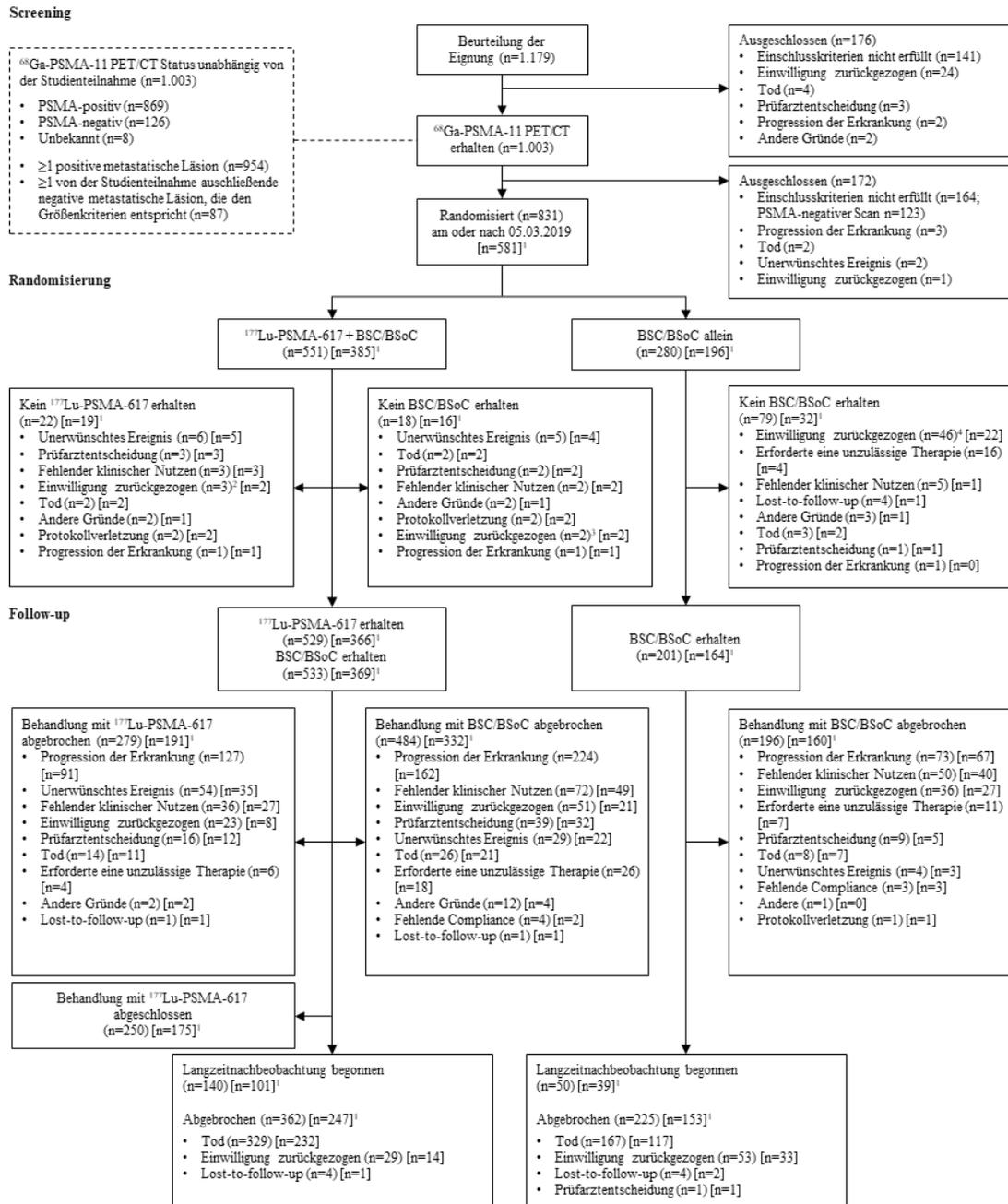
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Analyse der primären Endpunkte</b></p> <p><u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Die Analyse für das rPFS wurde mit Kaplan-Meier-Schätzern und einem stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Die Stratifizierung erfolgte nach den bei der Randomisierung angewendeten Stratifikationsfaktoren (siehe Item 3a).</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Die Analyse für das OS wurde mit Kaplan-Meier-Schätzern und einem stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Die Stratifizierung erfolgte nach den bei der Randomisierung angewendeten Stratifikationsfaktoren (siehe Item 3a).</p> <p><b>Analyse der sekundären Endpunkte</b></p> <p><u>Gesamtansprechrates (ORR), Disease Control Rate (DCR), Dauer des Ansprechens (DOR)</u></p> <p>ORR und DCR wurden mittels logistischer Regression mit Behandlung als Kovariate und Stratifizierung nach den bei der Randomisierung angewendeten Stratifikationsfaktoren (siehe Item 3a) berechnet. Die DOR wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzern berechnet.</p> <p><u>Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis</u></p> <p>Zeit bis zum ersten SSE wurde mittels Cox-Regression mit Behandlung als Kovariate und Stratifizierung nach den bei der Randomisierung angewendeten Stratifikationsfaktoren (siehe Item 3a) berechnet.</p> <p><b>Analyse von zusätzlichen sekundären Endpunkten</b></p> <p>Die zusätzlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden auf dem nominalen 5 %-Niveau bewertet, d. h. es wurde keine Alpha-Kontrolle durchgeführt. Endpunkte des ereignisfreien Überlebens (z. B. PFS) wurden mittels Cox-Regression berechnet.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Wenn sich bezüglich einem der beiden primären Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied ergibt, werden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie: kein ARPI vs. mit ARPI</li> <li>• LDH-Wert zu Studienbeginn: ≤ 260 IU/L vs. &gt; 260 IU/L</li> <li>• Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn: ja vs. nein</li> <li>• ECOG Score zu Studienbeginn: 0 oder 1 vs. 2</li> <li>• Alter: &lt;65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre</li> </ul>

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

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																				
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Abstammung: Weiß vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere (einschließlich „Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner, Ureinwohner Amerikas oder Alaskas“ oder mehr als eine Abstammung angegeben)</li> <li>Anzahl Zyklen im (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan -Arm: ≤4 Zyklen vs. 5-6 Zyklen</li> </ul>																				
<b>Resultate</b>																						
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																					
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC</b></th> <th colspan="2"><b>BSC/SoC</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td colspan="2">551</td> <td colspan="2">280</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td colspan="2">533</td> <td colspan="2">201</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>rPFS: 385</td> <td>OS: 551</td> <td>rPFS: 196</td> <td>OS: 280</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die unter c) genannten Zahlen beziehen sich auf die originäre Auswertung in der Studie. Für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte die Auswertung aller Endpunkte basierend auf Patienten, der Patienten, die ab dem 05. März 2019 randomisiert wurden (siehe Tabelle 4-14).</p>		<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC</b>		<b>BSC/SoC</b>		a)	551		280		b)	533		201		c)	rPFS: 385	OS: 551	rPFS: 196	OS: 280
	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC</b>		<b>BSC/SoC</b>																			
a)	551		280																			
b)	533		201																			
c)	rPFS: 385	OS: 551	rPFS: 196	OS: 280																		
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe CONSORT-Flussdiagramm weiter unten.																				
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung																					
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die erste Visite des ersten Patienten erfolgte am 29.05.2018.																				
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie regulär abgeschlossen am 15.12.2023.																				
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>																						

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



- Zahlen in eckigen Klammern bezeichnen Patienten, die am oder nach dem 05.03.2019 randomisiert wurden
  - Gründe für die zurückgezogene Einwilligung zur Behandlung: keine Angabe (n=2), nicht willens anzureisen oder an den Maßnahmen teilzunehmen (n=1)
  - Gründe für die zurückgezogene Einwilligung zur Behandlung: keine Angabe (n=1), nicht willens anzureisen oder an den Maßnahmen teilzunehmen (n=1)
  - Gründe für die zurückgezogene Einwilligung zur Behandlung: Erhalt von BSC/BSoC ohne (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan (n=31), keine Angabe (n=7), Entscheidung für eine Behandlung außerhalb der Studie (n=5), nicht willens anzureisen oder an den Maßnahmen teilzunehmen (n=2), fehlender klinischer Nutzen (n=1)
- „Behandlung mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan abgeschlossen“ bedeutet, dass mindestens 4 Zyklen nach Angaben des Prüfers abgeschlossen wurden

Abbildung 69: Patientenfluss zur Studie VISION

**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 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VISION

Studie: VISION

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht [40]	A
Protokoll [55]	B
Statistischer Analyseplan [6]	C
Sartor et al. [38]	D
Sartor et al. Appendix [39]	E
Ergänzende Analysen zu Studie VISION (siehe Anhang 4-G und separater Anhang 4-H mit Kaplan-Meier-Kurven)	F

## A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

## Einstufung als randomisierte Studie

 **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie VISION wurde randomisiert durchgeführt

A-F

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.

A-F

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung erfolgte mittels IRT. Der Zugriff auf die randomisierte Behandlungszuteilung war auf diejenigen Personen beschränkt, deren Rolle den Zugriff zur Erfüllung ihrer Studienaufgaben erforderte. Einzelheiten darüber, welche Rollen und Personen Zugang zu den unverblindeten Daten hatten wurden in einem separaten Datenzugangsplan dokumentiert, der vom Sponsor verwaltet wurde. Das Datum des Zugriffs und der Grund für den Zugriff wurden festgehalten.

---

A-F

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, da für alle Beteiligten klar erkennbar war, ob eine radioaktive Therapie verabreicht wurde.

---

A-F

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, da für alle Beteiligten klar erkennbar war, ob eine radioaktive Therapie verabreicht wurde.

---

A-F

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

A-E

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es liegen keine endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

A-E

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie VISION wurde randomisiert durchgeführt.

Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.

Der Zugriff auf die randomisierte Behandlungszuteilung war auf diejenigen Personen beschränkt, deren Rolle den Zugriff zur Erfüllung ihrer Studienaufgaben erforderte. Einzelheiten darüber, welche Rollen und Personen Zugang zu den unverblindeten Daten hatten, wurden in einem separaten Datenzugangsplan dokumentiert, der vom Sponsor verwaltet wurde. Das Datum des Zugriffs und der Grund für den Zugriff wurden festgehalten.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, da für alle Beteiligten klar erkennbar war, ob eine radioaktive Therapie verabreicht wurde. Eine fehlende Verblindung aufgrund unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten [54].

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf endpunktübergreifende Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:  
Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

---

A-F

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem (PFS-)Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

---

A-F

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

A-F

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Kurz nach Beginn der Studie (innerhalb von 8 Wochen nach Randomisierung) zeigte sich eine erhöhte Häufigkeit zurückgenommener Einverständniserklärungen im BSC/BSoC-Arm. Diesbezüglich durchgeführte Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben ergaben robuste Ergebnisse [38, 39]. Anzahl und Wirkstoffe der krebsbedingten Folgetherapie waren zwischen den beiden randomisierten Armen ausgeglichen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die krebsbedingte Folgetherapie keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse des Gesamtüberlebens hat.

---

A-F

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

---

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem (PFS-)Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführten Sensitivitätsanalysen ergaben robuste Ergebnisse [38, 39]. Anzahl und Wirkstoffe der krebbsbedingten Folgetherapie waren zwischen den beiden randomisierten Armen ausgeglichen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die krebbsbedingte Folgetherapie keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse des Gesamtüberlebens hat.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

---

A-F

**Endpunkt: Radiographisches progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ein von Endocyte beauftragtes Auftragsforschungsinstitut war für die verblindete unabhängige zentrale Bewertung der per Bildgebung erhobenen Endpunkte (rPFS) verantwortlich.

---

A-F

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

---

A-F

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

A-F

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

---

A-F

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ein von Endocyte beauftragtes Auftragsforschungsinstitut war für die verblindete unabhängige zentrale Bewertung der per Bildgebung erhobenen Endpunkte (rPFS) verantwortlich.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

---

A-F

**Endpunkt: Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

---

A-F

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

---

A-F

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

A-F

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

---

A-F

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

---

A-F

**Endpunkt: Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

A-F**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set. Unter Berücksichtigung derjenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erhebung am Leben waren, betrug die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen unter 70%. Das ITT-Prinzip ist somit nicht adäquat umgesetzt. Bei Betrachtung der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie eingeschlossen Patienten betrug die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen über 70%.

---

A-F**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

A-F**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

---

A-F**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set. Unter Berücksichtigung derjenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erhebung am Leben waren, betrug die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen unter 70%. Das ITT-Prinzip ist somit nicht adäquat umgesetzt. Bei Betrachtung der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie eingeschlossen Patienten betrug die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen über 70%.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.  
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns und der geringen Rücklaufquoten für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

---

A-F

**Endpunkt: Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

A-F

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set. Unter Berücksichtigung derjenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erhebung am Leben waren, betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen unter 70%. Das ITT-Prinzip ist somit nicht adäquat umgesetzt. Bei Betrachtung der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie eingeschlossen Patienten betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen über 70%.

---

A-F

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

A-F

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

---

A-F

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set. Unter Berücksichtigung derjenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erhebung am Leben waren, betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen unter 70%. Das ITT-Prinzip ist somit nicht adäquat umgesetzt. Bei Betrachtung der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie eingeschlossen Patienten betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen über 70%.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.  
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns und der geringen Rücklaufquoten für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

---

A-F

**Endpunkt: Schmerzen - Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

---

A-F

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

---

A-F

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

A-F

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

---

A-F

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set, daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

---

A-F

**Endpunkt: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

A-F

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set. Unter Berücksichtigung derjenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erhebung am Leben waren, betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen unter 70%. Das ITT-Prinzip ist somit nicht adäquat umgesetzt. Bei Betrachtung der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie eingeschlossen Patienten betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen über 70%.

---

A-F

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

A-F

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

---

A-F

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set. Unter Berücksichtigung derjenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erhebung am Leben waren, betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen unter 70%. Das ITT-Prinzip ist somit nicht adäquat umgesetzt. Bei Betrachtung der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie eingeschlossen Patienten betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen über 70%.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.  
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns und der geringen Rücklaufquoten für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

---

A-F

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

A-F

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set. Unter Berücksichtigung derjenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erhebung am Leben waren, betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen unter 70%. Das ITT-Prinzip ist somit nicht adäquat umgesetzt. Bei Betrachtung der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie eingeschlossen Patienten betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen über 70%.

---

A-F

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

A-F

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

---

A-F

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PFS-Full Analysis Set. Unter Berücksichtigung derjenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erhebung am Leben waren, betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen unter 70%. Das ITT-Prinzip ist somit nicht adäquat umgesetzt. Bei Betrachtung der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie eingeschlossen Patienten betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen über 70%.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.  
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns und der geringen Rücklaufquoten für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

---

A-F

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

A-F

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PSMA-11 Safety Analysis Set (Gozetotid) bzw. dem PFS-FAS Safety Analysis Set ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC), daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

---

A-F

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

A-F

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

---

A-F

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte basierend auf dem PSMA-11 Safety Analysis Set (Gozetotid) bzw. dem PFS-FAS Safety Analysis Set ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC), daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

---

A-F

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: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Anhang 4-G: Ergänzende Analysen**

Kaplan-Meier-Kurven zu allen Endpunkten sind im separaten Anhang 4-H dargestellt.

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

### Anhang 4-G.1: Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term unter Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid

#### Anhang 4-G.1.1: UE jeglichen Schweregrads

MedDRA SOC	MedDRA PT	n	%
any	any	122	12,16%
Blood and lymphatic system disorders	any	17	1,69%
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	7	0,70%
Blood and lymphatic system disorders	Bicytopenia	1	0,10%
Blood and lymphatic system disorders	Leukopenia	1	0,10%
Blood and lymphatic system disorders	Lymphopenia	6	0,60%
Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia	2	0,20%
Blood and lymphatic system disorders	Normocytic anaemia	1	0,10%
Cardiac disorders	any	2	0,20%
Cardiac disorders	Cardio-respiratory arrest	1	0,10%
Cardiac disorders	Left ventricular dysfunction	1	0,10%
Ear and labyrinth disorders	any	1	0,10%
Ear and labyrinth disorders	Ear pruritus	1	0,10%
Eye disorders	any	1	0,10%
Eye disorders	Dry eye	1	0,10%
Gastrointestinal disorders	any	35	3,49%
Gastrointestinal disorders	Abdominal distension	1	0,10%
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain	3	0,30%
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain upper	1	0,10%
Gastrointestinal disorders	Ascites	2	0,20%
Gastrointestinal disorders	Constipation	5	0,50%

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

MedDRA SOC	MedDRA PT	n	%
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	4	0,40%
Gastrointestinal disorders	Dry mouth	4	0,40%
Gastrointestinal disorders	Dyspepsia	1	0,10%
Gastrointestinal disorders	Gastritis	1	0,10%
Gastrointestinal disorders	Large intestinal obstruction	1	0,10%
Gastrointestinal disorders	Nausea	8	0,80%
Gastrointestinal disorders	Stomatitis	2	0,20%
Gastrointestinal disorders	Vomiting	5	0,50%
General disorders and administration site conditions	any	33	3,29%
General disorders and administration site conditions	Asthenia	9	0,90%
General disorders and administration site conditions	Chills	1	0,10%
General disorders and administration site conditions	Fatigue	12	1,20%
General disorders and administration site conditions	General physical health deterioration	1	0,10%
General disorders and administration site conditions	Influenza like illness	2	0,20%
General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	1	0,10%
General disorders and administration site conditions	Injection site warmth	1	0,10%
General disorders and administration site conditions	Malaise	1	0,10%
General disorders and administration site conditions	Oedema peripheral	6	0,60%
General disorders and administration site conditions	Pain	1	0,10%
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	1	0,10%
Hepatobiliary disorders	any	1	0,10%
Hepatobiliary disorders	Hepatocellular injury	1	0,10%
Hepatobiliary disorders	Jaundice	1	0,10%
Infections and infestations	any	6	0,60%

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

MedDRA SOC	MedDRA PT	n	%
Infections and infestations	Gastroenteritis	1	0,10%
Infections and infestations	Nasopharyngitis	1	0,10%
Infections and infestations	Peritonitis bacterial	1	0,10%
Infections and infestations	Pneumonia	1	0,10%
Infections and infestations	Respiratory tract infection	1	0,10%
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	1	0,10%
Infections and infestations	Urinary tract infection pseudomonal	1	0,10%
Injury, poisoning and procedural complications	any	5	0,50%
Injury, poisoning and procedural complications	Chest injury	1	0,10%
Injury, poisoning and procedural complications	Fall	3	0,30%
Injury, poisoning and procedural complications	Limb injury	1	0,10%
Injury, poisoning and procedural complications	Scapula fracture	1	0,10%
Injury, poisoning and procedural complications	Subdural haematoma	1	0,10%
Investigations	any	4	0,40%
Investigations	Alanine aminotransferase increased	2	0,20%
Investigations	Aspartate aminotransferase increased	1	0,10%
Investigations	Weight decreased	2	0,20%
Metabolism and nutrition disorders	any	10	1,00%
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	5	0,50%
Metabolism and nutrition disorders	Hypoalbuminaemia	1	0,10%
Metabolism and nutrition disorders	Hypocalcaemia	1	0,10%
Metabolism and nutrition disorders	Hypoglycaemia	1	0,10%
Metabolism and nutrition disorders	Hypokalaemia	1	0,10%
Metabolism and nutrition disorders	Hyponatraemia	1	0,10%

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

MedDRA SOC	MedDRA PT	n	%
Metabolism and nutrition disorders	Malnutrition	1	0,10%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	any	25	2,49%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	4	0,40%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain	8	0,80%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Bone pain	2	0,20%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Flank pain	3	0,30%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal chest pain	1	0,10%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	4	0,40%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pain in extremity	4	0,40%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pain in jaw	1	0,10%
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	any	2	0,20%
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Metastases to meninges	1	0,10%
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Tumour associated fever	1	0,10%
Nervous system disorders	any	7	0,70%
Nervous system disorders	Cognitive disorder	1	0,10%
Nervous system disorders	Dizziness	1	0,10%
Nervous system disorders	Headache	1	0,10%
Nervous system disorders	Intracranial pressure increased	1	0,10%
Nervous system disorders	Paraesthesia	1	0,10%
Nervous system disorders	Peripheral sensory neuropathy	1	0,10%
Nervous system disorders	Spinal cord compression	2	0,20%
Psychiatric disorders	any	3	0,30%
Psychiatric disorders	Claustrophobia	1	0,10%
Psychiatric disorders	Libido decreased	1	0,10%

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

MedDRA SOC	MedDRA PT	n	%
Psychiatric disorders	Mood swings	1	0,10%
Renal and urinary disorders	any	6	0,60%
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury	1	0,10%
Renal and urinary disorders	Bladder spasm	1	0,10%
Renal and urinary disorders	Dysuria	1	0,10%
Renal and urinary disorders	Haematuria	2	0,20%
Renal and urinary disorders	Polyuria	1	0,10%
Renal and urinary disorders	Urinary incontinence	1	0,10%
Renal and urinary disorders	Urinary retention	1	0,10%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	any	10	1,00%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	2	0,20%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	4	0,40%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Epistaxis	1	0,10%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pleural effusion	1	0,10%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Productive cough	2	0,20%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pulmonary embolism	1	0,10%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Upper-airway cough syndrome	1	0,10%
Skin and subcutaneous tissue disorders	any	2	0,20%
Skin and subcutaneous tissue disorders	Dry skin	1	0,10%
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	1	0,10%
Vascular disorders	any	4	0,40%
Vascular disorders	Deep vein thrombosis	1	0,10%
Vascular disorders	Haematoma	1	0,10%
Vascular disorders	Hypertension	1	0,10%

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

MedDRA SOC	MedDRA PT	n	%
Vascular disorders	Venous occlusion	1	0,10%

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

### Anhang 4-G.1.2: Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )

MedDRA SOC	MedDRA PT	n	%
any	any	21	2,09%
Blood and lymphatic system disorders	any	3	0,30%
Blood and lymphatic system disorders	Bicytopenia	1	0,10%
Blood and lymphatic system disorders	Lymphopenia	2	0,20%
Cardiac disorders	any	2	0,20%
Cardiac disorders	Cardio-respiratory arrest	1	0,10%
Cardiac disorders	Left ventricular dysfunction	1	0,10%
Gastrointestinal disorders	any	3	0,30%
Gastrointestinal disorders	Ascites	1	0,10%
Gastrointestinal disorders	Gastritis	1	0,10%
Gastrointestinal disorders	Large intestinal obstruction	1	0,10%
General disorders and administration site conditions	any	1	0,10%
General disorders and administration site conditions	Fatigue	1	0,10%
General disorders and administration site conditions	Pain	1	0,10%
Infections and infestations	any	1	0,10%
Infections and infestations	Urinary tract infection pseudomonal	1	0,10%
Injury, poisoning and procedural complications	any	1	0,10%
Injury, poisoning and procedural complications	Subdural haematoma	1	0,10%
Metabolism and nutrition disorders	any	2	0,20%
Metabolism and nutrition disorders	Hypoglycaemia	1	0,10%
Metabolism and nutrition disorders	Hyponatraemia	1	0,10%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	any	1	0,10%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pain in extremity	1	0,10%

---

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

---

MedDRA SOC	MedDRA PT	n	%
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	any	1	0,10%
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Metastases to meninges	1	0,10%
Nervous system disorders	any	3	0,30%
Nervous system disorders	Intracranial pressure increased	1	0,10%
Nervous system disorders	Spinal cord compression	2	0,20%
Renal and urinary disorders	any	1	0,10%
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury	1	0,10%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	any	1	0,10%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pulmonary embolism	1	0,10%
Vascular disorders	any	1	0,10%
Vascular disorders	Hypertension	1	0,10%

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

**Anhang 4-G.1.3: Schwerwiegende UE**

MedDRA SOC	MedDRA PT	n	%
any	any	16	1,60%
Blood and lymphatic system disorders	any	1	0,10%
Blood and lymphatic system disorders	Bicytopenia	1	0,10%
Cardiac disorders	any	2	0,20%
Cardiac disorders	Cardio-respiratory arrest	1	0,10%
Cardiac disorders	Left ventricular dysfunction	1	0,10%
Gastrointestinal disorders	any	3	0,30%
Gastrointestinal disorders	Ascites	1	0,10%
Gastrointestinal disorders	Gastritis	1	0,10%
Gastrointestinal disorders	Large intestinal obstruction	1	0,10%
General disorders and administration site conditions	any	1	0,10%
General disorders and administration site conditions	Pain	1	0,10%
Infections and infestations	any	1	0,10%
Infections and infestations	Urinary tract infection pseudomonal	1	0,10%
Injury, poisoning and procedural complications	any	1	0,10%
Injury, poisoning and procedural complications	Subdural haematoma	1	0,10%
Metabolism and nutrition disorders	any	1	0,10%
Metabolism and nutrition disorders	Hyponatraemia	1	0,10%
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	any	1	0,10%
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Tumour associated fever	1	0,10%
Nervous system disorders	any	3	0,30%
Nervous system disorders	Intracranial pressure increased	1	0,10%
Nervous system disorders	Spinal cord compression	2	0,20%

---

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

<b>MedDRA SOC</b>	<b>MedDRA PT</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Renal and urinary disorders	any	1	0,10%
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury	1	0,10%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	any	1	0,10%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pulmonary embolism	1	0,10%

**Anhang 4-G.2: Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term unter (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC bzw. BSC/BSoC**

**Anhang 4-G.2.1: UE jeglichen Schweregrads**

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any**

PT: any	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	361	143
Percent_event	98,6%	85,6%
No. patients censored	5	24
% censored	1,4%	14,4%
HR	0,97	.
95% CI LL	0,80	.
95% CI UL	1,18	.
p-value log rank test	0,778	.
median [months]	0,69	0,72
95% CI LL	0,66	0,53
95% CI UL	0,76	0,92
median follow-up time [months]	11,07	3,02
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	179	31
Percent_event	48,9%	18,6%
No. patients censored	187	136
% censored	51,1%	81,4%
HR	1,85	.
95% CI LL	1,26	.
95% CI UL	2,72	.
p-value log rank test	0,001	.
median [months]	8,67	.
95% CI LL	6,01	.
95% CI UL	13,96	.
median follow-up time	10,15	2,63
[months]		
95% CI LL	8,94	2,37
95% CI UL	11,66	3,15

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Anaemia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	121	23
Percent_event	33,1%	13,8%
No. patients censored	245	144
% censored	66,9%	86,2%
HR	1,31	.
95% CI LL	0,83	.
95% CI UL	2,07	.
p-value log rank test	0,239	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	9,79	2,53
95% CI LL	8,80	2,33
95% CI UL	11,30	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Leukopenia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	44	4
Percent_event	12,0%	2,4%
No. patients censored	322	163
% censored	88,0%	97,6%
HR	3,30	.
95% CI LL	1,18	.
95% CI UL	9,26	.
p-value log rank test	0,016	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,26	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Lymphopenia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	51	6
Percent_event	13,9%	3,6%
No. patients censored	315	161
% censored	86,1%	96,4%
HR	2,88	.
95% CI LL	1,23	.
95% CI UL	6,75	.
p-value log rank test	0,011	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,29	2,37
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Neutropenia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	30	3
Percent_event	8,2%	1,8%
No. patients censored	336	164
% censored	91,8%	98,2%
HR	2,85	.
95% CI LL	0,86	.
95% CI UL	9,44	.
p-value log rank test	0,073	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Thrombocytopenia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	68	7
Percent_event	18,6%	4,2%
No. patients censored	298	160
% censored	81,4%	95,8%
HR	2,44	.
95% CI LL	1,11	.
95% CI UL	5,35	.
p-value log rank test	0,022	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	9,20	2,53
95% CI LL	8,57	2,33
95% CI UL	10,15	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Cardiac disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	15	5
Percent_event	4,1%	3,0%
No. patients censored	351	162
% censored	95,9%	97,0%
HR	0,54	.
95% CI LL	0,19	.
95% CI UL	1,55	.
p-value log rank test	0,250	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Eye disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	37	7
Percent_event	10,1%	4,2%
No. patients censored	329	160
% censored	89,9%	95,8%
HR	1,27	.
95% CI LL	0,55	.
95% CI UL	2,91	.
p-value log rank test	0,571	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,53
95% CI LL	7,23	2,33
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Eye disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Dry eye</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	11	2
Percent_event	3,0%	1,2%
No. patients censored	355	165
% censored	97,0%	98,8%
HR	1,33	.
95% CI LL	0,28	.
95% CI UL	6,23	.
p-value log rank test	0,719	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,28	2,50
95% CI LL	7,13	2,33
95% CI UL	8,90	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	277	59
Percent_event	75,7%	35,3%
No. patients censored	89	108
% censored	24,3%	64,7%
HR	2,04	.
95% CI LL	1,54	.
95% CI UL	2,70	.
p-value log rank test	0,000	.
median [months]	1,97	6,47
95% CI LL	1,71	.
95% CI UL	2,56	.
median follow-up time [months]	8,38	2,66
95% CI LL	7,10	2,37
95% CI UL	10,84	3,15

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Abdominal pain</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	23	7
Percent_event	6,3%	4,2%
No. patients censored	343	160
% censored	93,7%	95,8%
HR	0,90	.
95% CI LL	0,38	.
95% CI UL	2,15	.
p-value log rank test	0,814	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,50
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,20	2,86

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Constipation</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	71	21
Percent_event	19,4%	12,6%
No. patients censored	295	146
% censored	80,6%	87,4%
HR	1,08	.
95% CI LL	0,66	.
95% CI UL	1,77	.
p-value log rank test	0,773	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,69
95% CI LL	7,29	2,37
95% CI UL	9,49	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Diarrhoea</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	70	4
Percent_event	19,1%	2,4%
No. patients censored	296	163
% censored	80,9%	97,6%
HR	5,09	.
95% CI LL	1,85	.
95% CI UL	14,02	.
p-value log rank test	0,000	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,50
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Dry mouth</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	140	1
Percent_event	38,3%	0,6%
No. patients censored	226	166
% censored	61,7%	99,4%
HR	51,27	.
95% CI LL	7,17	.
95% CI UL	366,89	.
p-value log rank test	0,000	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	7,95	2,53
95% CI LL	6,87	2,33
95% CI UL	8,80	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Dyspepsia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	11	1
Percent_event	3,0%	0,6%
No. patients censored	355	166
% censored	97,0%	99,4%
HR	2,83	.
95% CI LL	0,36	.
95% CI UL	22,36	.
p-value log rank test	0,302	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Nausea</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	127	30
Percent_event	34,7%	18,0%
No. patients censored	239	137
% censored	65,3%	82,0%
HR	1,49	.
95% CI LL	1,00	.
95% CI UL	2,24	.
p-value log rank test	0,049	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,80	2,46
95% CI LL	8,18	2,30
95% CI UL	9,76	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Vomiting</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	71	11
Percent_event	19,4%	6,6%
No. patients censored	295	156
% censored	80,6%	93,4%
HR	1,98	.
95% CI LL	1,04	.
95% CI UL	3,76	.
p-value log rank test	0,034	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,80	2,53
95% CI LL	8,28	2,33
95% CI UL	9,49	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	<u>617+BSC/BSoC</u>	<u>BSC/BSoC only</u>
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	227	69
Percent_event	62,0%	41,3%
No. patients censored	139	98
% censored	38,0%	58,7%
HR	1,01	.
95% CI LL	0,77	.
95% CI UL	1,33	.
p-value log rank test	0,957	.
median [months]	4,04	3,68
95% CI LL	3,22	.
95% CI UL	5,22	.
median follow-up time [months]	9,86	2,43
95% CI LL	8,80	2,30
95% CI UL	11,66	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Asthenia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	28	15
Percent_event	7,7%	9,0%
No. patients censored	338	152
% censored	92,3%	91,0%
HR	0,56	.
95% CI LL	0,30	.
95% CI UL	1,07	.
p-value log rank test	0,074	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,61	2,50
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Fatigue</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	162	39
Percent_event	44,3%	23,4%
No. patients censored	204	128
% censored	55,7%	76,6%
HR	1,37	.
95% CI LL	0,96	.
95% CI UL	1,95	.
p-value log rank test	0,084	.
median [months]	10,58	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	9,20	2,46
95% CI LL	8,28	2,30
95% CI UL	10,15	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Influenza like illness</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	17	1
Percent_event	4,6%	0,6%
No. patients censored	349	166
% censored	95,4%	99,4%
HR	2,90	.
95% CI LL	0,38	.
95% CI UL	22,27	.
p-value log rank test	0,284	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Oedema peripheral</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	33	12
Percent_event	9,0%	7,2%
No. patients censored	333	155
% censored	91,0%	92,8%
HR	0,70	.
95% CI LL	0,35	.
95% CI UL	1,38	.
p-value log rank test	0,294	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,61	2,50
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Pain</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	22	9
Percent_event	6,0%	5,4%
No. patients censored	344	158
% censored	94,0%	94,6%
HR	0,59	.
95% CI LL	0,26	.
95% CI UL	1,33	.
p-value log rank test	0,199	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,20	2,33
95% CI UL	9,07	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Peripheral swelling</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	10	1
Percent_event	2,7%	0,6%
No. patients censored	356	166
% censored	97,3%	99,4%
HR	2,59	.
95% CI LL	0,32	.
95% CI UL	20,79	.
p-value log rank test	0,352	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Pyrexia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	26	5
Percent_event	7,1%	3,0%
No. patients censored	340	162
% censored	92,9%	97,0%
HR	1,23	.
95% CI LL	0,46	.
95% CI UL	3,26	.
p-value log rank test	0,679	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,61	2,63
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Hepatobiliary disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	10	7
Percent_event	2,7%	4,2%
No. patients censored	356	160
% censored	97,3%	95,8%
HR	0,32	.
95% CI LL	0,12	.
95% CI UL	0,86	.
p-value log rank test	0,018	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,23	2,37
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Infections and infestations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	115	27
Percent_event	31,4%	16,2%
No. patients censored	251	140
% censored	68,6%	83,8%
HR	0,97	.
95% CI LL	0,63	.
95% CI UL	1,50	.
p-value log rank test	0,899	.
median [months]	.	14,49
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Infections and infestations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Nasopharyngitis</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	13	3
Percent_event	3,6%	1,8%
No. patients censored	353	164
% censored	96,4%	98,2%
HR	0,82	.
95% CI LL	0,23	.
95% CI UL	2,94	.
p-value log rank test	0,756	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,28	2,63
95% CI LL	7,13	2,33
95% CI UL	8,84	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Infections and infestations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Pneumonia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	13	4
Percent_event	3,6%	2,4%
No. patients censored	353	163
% censored	96,4%	97,6%
HR	0,74	.
95% CI LL	0,23	.
95% CI UL	2,33	.
p-value log rank test	0,604	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Infections and infestations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Urinary tract infection</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	45	1
Percent_event	12,3%	0,6%
No. patients censored	321	166
% censored	87,7%	99,4%
HR	11,53	.
95% CI LL	1,58	.
95% CI UL	84,10	.
p-value log rank test	0,002	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Injury, poisoning and procedural complications**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	66	14
Percent_event	18,0%	8,4%
No. patients censored	300	153
% censored	82,0%	91,6%
HR	1,13	.
95% CI LL	0,63	.
95% CI UL	2,03	.
p-value log rank test	0,690	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,66
95% CI LL	7,85	2,33
95% CI UL	9,23	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Injury, poisoning and procedural complications**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Contusion</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	13	2
Percent_event	3,6%	1,2%
No. patients censored	353	165
% censored	96,4%	98,8%
HR	1,89	.
95% CI LL	0,42	.
95% CI UL	8,54	.
p-value log rank test	0,398	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Injury, poisoning and procedural complications**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Fall</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	22	7
Percent_event	6,0%	4,2%
No. patients censored	344	160
% censored	94,0%	95,8%
HR	0,65	.
95% CI LL	0,27	.
95% CI UL	1,57	.
p-value log rank test	0,339	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,63
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,90	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Investigations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	94	23
Percent_event	25,7%	13,8%
No. patients censored	272	144
% censored	74,3%	86,2%
HR	1,19	.
95% CI LL	0,75	.
95% CI UL	1,88	.
p-value log rank test	0,468	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,80	2,76
95% CI LL	8,28	2,33
95% CI UL	9,76	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Investigations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Alanine aminotransferase increased</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	15	4
Percent_event	4,1%	2,4%
No. patients censored	351	163
% censored	95,9%	97,6%
HR	1,26	.
95% CI LL	0,41	.
95% CI UL	3,86	.
p-value log rank test	0,679	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,50
95% CI LL	7,20	2,33
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Investigations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
PT: Aspartate		
<b>aminotransferase increased</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	19	3
Percent_event	5,2%	1,8%
No. patients censored	347	164
% censored	94,8%	98,2%
HR	1,86	.
95% CI LL	0,54	.
95% CI UL	6,40	.
p-value log rank test	0,316	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time	8,44	2,53
[months]		
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Investigations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
PT: Blood alkaline phosphatase increased		
No. patients	366	167
No. patients with event	18	2
Percent_event	4,9%	1,2%
No. patients censored	348	165
% censored	95,1%	98,8%
HR	2,99	.
95% CI LL	0,69	.
95% CI UL	13,00	.
p-value log rank test	0,125	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,53
95% CI LL	7,82	2,33
95% CI UL	9,26	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Investigations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
PT: Blood creatinine increased		
No. patients	366	167
No. patients with event	19	4
Percent_event	5,2%	2,4%
No. patients censored	347	163
% censored	94,8%	97,6%
HR	1,43	.
95% CI LL	0,48	.
95% CI UL	4,25	.
p-value log rank test	0,520	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,63
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Investigations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Blood lactate dehydrogenase increased</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	11	0
Percent_event	3,0%	0,0%
No. patients censored	355	167
% censored	97,0%	100,0%
HR	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
p-value log rank test	0,097	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Investigations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Weight decreased</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	42	13
Percent_event	11,5%	7,8%
No. patients censored	324	154
% censored	88,5%	92,2%
HR	0,83	.
95% CI LL	0,44	.
95% CI UL	1,57	.
p-value log rank test	0,570	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,66
95% CI LL	7,36	2,33
95% CI UL	9,20	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	168	49
Percent_event	45,9%	29,3%
No. patients censored	198	118
% censored	54,1%	70,7%
HR	0,99	.
95% CI LL	0,72	.
95% CI UL	1,37	.
p-value log rank test	0,958	.
median [months]	10,84	7,82
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	10,09	2,69
95% CI LL	8,80	2,37
95% CI UL	11,33	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Decreased appetite</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	77	25
Percent_event	21,0%	15,0%
No. patients censored	289	142
% censored	79,0%	85,0%
HR	0,88	.
95% CI LL	0,56	.
95% CI UL	1,40	.
p-value log rank test	0,599	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,87	2,63
95% CI LL	8,28	2,33
95% CI UL	9,79	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**SOC: Metabolism and nutrition disorders**

---

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Dehydration</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	13	4
Percent_event	3,6%	2,4%
No. patients censored	353	163
% censored	96,4%	97,6%
HR	0,92	.
95% CI LL	0,29	.
95% CI UL	2,90	.
p-value log rank test	0,882	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hyperglycaemia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	16	1
Percent_event	4,4%	0,6%
No. patients censored	350	166
% censored	95,6%	99,4%
HR	3,81	.
95% CI LL	0,50	.
95% CI UL	29,07	.
p-value log rank test	0,166	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hypoalbuminaemia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	20	2
Percent_event	5,5%	1,2%
No. patients censored	346	165
% censored	94,5%	98,8%
HR	3,30	.
95% CI LL	0,77	.
95% CI UL	14,22	.
p-value log rank test	0,090	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,23	2,37
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hypocalcaemia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	30	6
Percent_event	8,2%	3,6%
No. patients censored	336	161
% censored	91,8%	96,4%
HR	1,51	.
95% CI LL	0,62	.
95% CI UL	3,68	.
p-value log rank test	0,357	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,61	2,53
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,26	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hypokalaemia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	27	5
Percent_event	7,4%	3,0%
No. patients censored	339	162
% censored	92,6%	97,0%
HR	1,32	.
95% CI LL	0,50	.
95% CI UL	3,49	.
p-value log rank test	0,578	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,50
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,03	2,86

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hyponatraemia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	19	7
Percent_event	5,2%	4,2%
No. patients censored	347	160
% censored	94,8%	95,8%
HR	0,68	.
95% CI LL	0,28	.
95% CI UL	1,66	.
p-value log rank test	0,393	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,29	2,37
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hypophosphataemia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	24	6
Percent_event	6,6%	3,6%
No. patients censored	342	161
% censored	93,4%	96,4%
HR	0,96	.
95% CI LL	0,38	.
95% CI UL	2,40	.
p-value log rank test	0,922	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,63
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	221	66
Percent_event	60,4%	39,5%
No. patients censored	145	101
% censored	39,6%	60,5%
HR	0,90	.
95% CI LL	0,68	.
95% CI UL	1,20	.
p-value log rank test	0,479	.
median [months]	5,29	5,62
95% CI LL	4,07	3,02
95% CI UL	6,80	10,78
median follow-up time [months]	9,76	2,66
95% CI LL	8,34	2,37
95% CI UL	11,30	3,19

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Arthralgia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	79	18
Percent_event	21,6%	10,8%
No. patients censored	287	149
% censored	78,4%	89,2%
HR	1,01	.
95% CI LL	0,60	.
95% CI UL	1,71	.
p-value log rank test	0,971	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,53
95% CI LL	7,13	2,33
95% CI UL	9,26	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Back pain</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	80	22
Percent_event	21,9%	13,2%
No. patients censored	286	145
% censored	78,1%	86,8%
HR	0,86	.
95% CI LL	0,53	.
95% CI UL	1,40	.
p-value log rank test	0,556	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,80	2,63
95% CI LL	7,89	2,37
95% CI UL	9,49	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Bone pain</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	39	15
Percent_event	10,7%	9,0%
No. patients censored	327	152
% censored	89,3%	91,0%
HR	0,66	.
95% CI LL	0,36	.
95% CI UL	1,23	.
p-value log rank test	0,187	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,26	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Flank pain</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	15	3
Percent_event	4,1%	1,8%
No. patients censored	351	164
% censored	95,9%	98,2%
HR	1,26	.
95% CI LL	0,36	.
95% CI UL	4,46	.
p-value log rank test	0,719	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Muscle spasms</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	17	4
Percent_event	4,6%	2,4%
No. patients censored	349	163
% censored	95,4%	97,6%
HR	0,99	.
95% CI LL	0,33	.
95% CI UL	3,00	.
p-value log rank test	0,983	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,50
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,86

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Muscular weakness</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	20	2
Percent_event	5,5%	1,2%
No. patients censored	346	165
% censored	94,5%	98,8%
HR	2,60	.
95% CI LL	0,60	.
95% CI UL	11,27	.
p-value log rank test	0,186	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,53
95% CI LL	7,20	2,33
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

PT: Musculoskeletal chest pain	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	10	7
Percent_event	2,7%	4,2%
No. patients censored	356	160
% censored	97,3%	95,8%
HR	0,39	.
95% CI LL	0,14	.
95% CI UL	1,06	.
p-value log rank test	0,055	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,66
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	8,87	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Myalgia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	14	1
Percent_event	3,8%	0,6%
No. patients censored	352	166
% censored	96,2%	99,4%
HR	3,88	.
95% CI LL	0,51	.
95% CI UL	29,84	.
p-value log rank test	0,160	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,90	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Neck pain</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	12	5
Percent_event	3,3%	3,0%
No. patients censored	354	162
% censored	96,7%	97,0%
HR	0,39	.
95% CI LL	0,13	.
95% CI UL	1,18	.
p-value log rank test	0,087	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,50
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,20	2,86

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Pain in extremity</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	32	10
Percent_event	8,7%	6,0%
No. patients censored	334	157
% censored	91,3%	94,0%
HR	0,80	.
95% CI LL	0,38	.
95% CI UL	1,66	.
p-value log rank test	0,542	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,50
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl  
cysts and polyps)**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
PT: any		
No. patients	366	167
No. patients with event	10	2
Percent_event	2,7%	1,2%
No. patients censored	356	165
% censored	97,3%	98,8%
HR	0,96	.
95% CI LL	0,21	.
95% CI UL	4,47	.
p-value log rank test	0,958	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,53
95% CI LL	7,23	2,33
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	136	47
Percent_event	37,2%	28,1%
No. patients censored	230	120
% censored	62,8%	71,9%
HR	0,72	.
95% CI LL	0,51	.
95% CI UL	1,02	.
p-value log rank test	0,062	.
median [months]	20,04	10,48
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	9,23	2,76
95% CI LL	8,48	2,37
95% CI UL	10,32	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Dizziness</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	37	8
Percent_event	10,1%	4,8%
No. patients censored	329	159
% censored	89,9%	95,2%
HR	1,28	.
95% CI LL	0,59	.
95% CI UL	2,80	.
p-value log rank test	0,531	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,50
95% CI LL	7,23	2,30
95% CI UL	9,23	2,83

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Dysgeusia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	22	3
Percent_event	6,0%	1,8%
No. patients censored	344	164
% censored	94,0%	98,2%
HR	2,41	.
95% CI LL	0,72	.
95% CI UL	8,09	.
p-value log rank test	0,143	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Headache</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	22	4
Percent_event	6,0%	2,4%
No. patients censored	344	163
% censored	94,0%	97,6%
HR	1,29	.
95% CI LL	0,43	.
95% CI UL	3,86	.
p-value log rank test	0,648	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,20	2,33
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
PT: Peripheral sensory neuropathy		
No. patients	366	167
No. patients with event	14	4
Percent_event	3,8%	2,4%
No. patients censored	352	163
% censored	96,2%	97,6%
HR	0,83	.
95% CI LL	0,26	.
95% CI UL	2,62	.
p-value log rank test	0,749	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,63
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Psychiatric disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	51	18
Percent_event	13,9%	10,8%
No. patients censored	315	149
% censored	86,1%	89,2%
HR	0,66	.
95% CI LL	0,38	.
95% CI UL	1,15	.
p-value log rank test	0,140	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,61	2,50
95% CI LL	7,82	2,33
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Psychiatric disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Anxiety</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	10	5
Percent_event	2,7%	3,0%
No. patients censored	356	162
% censored	97,3%	97,0%
HR	0,47	.
95% CI LL	0,15	.
95% CI UL	1,41	.
p-value log rank test	0,168	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Psychiatric disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Confusional state</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	10	5
Percent_event	2,7%	3,0%
No. patients censored	356	162
% censored	97,3%	97,0%
HR	0,40	.
95% CI LL	0,13	.
95% CI UL	1,23	.
p-value log rank test	0,100	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Psychiatric disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Depression</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	10	1
Percent_event	2,7%	0,6%
No. patients censored	356	166
% censored	97,3%	99,4%
HR	2,21	.
95% CI LL	0,28	.
95% CI UL	17,76	.
p-value log rank test	0,443	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Psychiatric disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Insomnia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	19	8
Percent_event	5,2%	4,8%
No. patients censored	347	159
% censored	94,8%	95,2%
HR	0,52	.
95% CI LL	0,22	.
95% CI UL	1,25	.
p-value log rank test	0,139	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,53
95% CI LL	7,23	2,33
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Renal and urinary disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	70	24
Percent_event	19,1%	14,4%
No. patients censored	296	143
% censored	80,9%	85,6%
HR	0,77	.
95% CI LL	0,48	.
95% CI UL	1,23	.
p-value log rank test	0,272	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,61	2,53
95% CI LL	7,82	2,37
95% CI UL	9,23	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Renal and urinary disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Dysuria</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	10	2
Percent_event	2,7%	1,2%
No. patients censored	356	165
% censored	97,3%	98,8%
HR	1,21	.
95% CI LL	0,25	.
95% CI UL	5,72	.
p-value log rank test	0,812	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Renal and urinary disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Haematuria</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	29	9
Percent_event	7,9%	5,4%
No. patients censored	337	158
% censored	92,1%	94,6%
HR	0,78	.
95% CI LL	0,36	.
95% CI UL	1,69	.
p-value log rank test	0,534	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	8,97	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Renal and urinary disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Urinary retention</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	10	2
Percent_event	2,7%	1,2%
No. patients censored	356	165
% censored	97,3%	98,8%
HR	1,36	.
95% CI LL	0,29	.
95% CI UL	6,38	.
p-value log rank test	0,696	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,50
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Reproductive system and breast disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	13	0
Percent_event	3,6%	0,0%
No. patients censored	353	167
% censored	96,4%	100,0%
HR	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
p-value log rank test	0,059	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	99	33
Percent_event	27,0%	19,8%
No. patients censored	267	134
% censored	73,0%	80,2%
HR	0,79	.
95% CI LL	0,52	.
95% CI UL	1,18	.
p-value log rank test	0,240	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,87	2,76
95% CI LL	8,18	2,37
95% CI UL	9,69	3,15

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Cough</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	28	9
Percent_event	7,7%	5,4%
No. patients censored	338	158
% censored	92,3%	94,6%
HR	0,78	.
95% CI LL	0,36	.
95% CI UL	1,68	.
p-value log rank test	0,518	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,13	2,33
95% CI UL	8,90	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Dyspnoea</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	37	18
Percent_event	10,1%	10,8%
No. patients censored	329	149
% censored	89,9%	89,2%
HR	0,54	.
95% CI LL	0,30	.
95% CI UL	0,96	.
p-value log rank test	0,035	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,69
95% CI LL	7,85	2,37
95% CI UL	9,26	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	48	9
Percent_event	13,1%	5,4%
No. patients censored	318	158
% censored	86,9%	94,6%
HR	1,24	.
95% CI LL	0,60	.
95% CI UL	2,57	.
p-value log rank test	0,559	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,50
95% CI LL	7,23	2,33
95% CI UL	9,07	2,86

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Vascular disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	60	20
Percent_event	16,4%	12,0%
No. patients censored	306	147
% censored	83,6%	88,0%
HR	0,80	.
95% CI LL	0,48	.
95% CI UL	1,35	.
p-value log rank test	0,402	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,13	2,37
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Vascular disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hot flush</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	16	8
Percent_event	4,4%	4,8%
No. patients censored	350	159
% censored	95,6%	95,2%
HR	0,57	.
95% CI LL	0,24	.
95% CI UL	1,37	.
p-value log rank test	0,201	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,28	2,50
95% CI LL	7,13	2,30
95% CI UL	8,80	2,83

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Vascular disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hypertension</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	21	7
Percent_event	5,7%	4,2%
No. patients censored	345	160
% censored	94,3%	95,8%
HR	0,76	.
95% CI LL	0,31	.
95% CI UL	1,83	.
p-value log rank test	0,537	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Vascular disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hypotension</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	13	3
Percent_event	3,6%	1,8%
No. patients censored	353	164
% censored	96,4%	98,2%
HR	1,10	.
95% CI LL	0,31	.
95% CI UL	3,95	.
p-value log rank test	0,884	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.2.2: Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )****Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	191	64
Percent_event	52,2%	38,3%
No. patients censored	175	103
% censored	47,8%	61,7%
HR	0,74	.
95% CI LL	0,55	.
95% CI UL	0,98	.
p-value log rank test	0,038	.
median [months]	7,98	5,59
95% CI LL	6,57	3,94
95% CI UL	11,17	10,48
median follow-up time [months]	11,53	3,68
95% CI LL	10,15	2,63
95% CI UL	13,01	4,14

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	91	10
Percent_event	24,9%	6,0%
No. patients censored	275	157
% censored	75,1%	94,0%
HR	2,22	.
95% CI LL	1,14	.
95% CI UL	4,30	.
p-value log rank test	0,015	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time	9,30	2,53
[months]		
95% CI LL	8,77	2,33
95% CI UL	10,78	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Anaemia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	48	6
Percent_event	13,1%	3,6%
No. patients censored	318	161
% censored	86,9%	96,4%
HR	1,58	.
95% CI LL	0,66	.
95% CI UL	3,75	.
p-value log rank test	0,298	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,87	2,50
95% CI LL	8,28	2,33
95% CI UL	9,86	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Lymphopenia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	26	1
Percent_event	7,1%	0,6%
No. patients censored	340	166
% censored	92,9%	99,4%
HR	7,82	.
95% CI LL	1,05	.
95% CI UL	58,03	.
p-value log rank test	0,017	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Neutropenia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	11	1
Percent_event	3,0%	0,6%
No. patients censored	355	166
% censored	97,0%	99,4%
HR	2,90	.
95% CI LL	0,37	.
95% CI UL	22,92	.
p-value log rank test	0,291	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,63
95% CI LL	7,20	2,33
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Thrombocytopenia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	30	2
Percent_event	8,2%	1,2%
No. patients censored	336	165
% censored	91,8%	98,8%
HR	3,15	.
95% CI LL	0,74	.
95% CI UL	13,42	.
p-value log rank test	0,101	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,80	2,63
95% CI LL	8,28	2,33
95% CI UL	9,69	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	17	6
Percent_event	4,6%	3,6%
No. patients censored	349	161
% censored	95,4%	96,4%
HR	0,54	.
95% CI LL	0,20	.
95% CI UL	1,43	.
p-value log rank test	0,207	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	32	7
Percent_event	8,7%	4,2%
No. patients censored	334	160
% censored	91,3%	95,8%
HR	1,06	.
95% CI LL	0,46	.
95% CI UL	2,44	.
p-value log rank test	0,895	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,63
95% CI LL	7,85	2,37
95% CI UL	9,30	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Fatigue</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	20	1
Percent_event	5,5%	0,6%
No. patients censored	346	166
% censored	94,5%	99,4%
HR	4,83	.
95% CI LL	0,64	.
95% CI UL	36,49	.
p-value log rank test	0,092	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,53
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Infections and infestations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	43	8
Percent_event	11,7%	4,8%
No. patients censored	323	159
% censored	88,3%	95,2%
HR	1,14	.
95% CI LL	0,52	.
95% CI UL	2,46	.
p-value log rank test	0,747	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,63
95% CI LL	7,36	2,37
95% CI UL	9,23	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Infections and infestations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Urinary tract infection</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	16	1
Percent_event	4,4%	0,6%
No. patients censored	350	166
% censored	95,6%	99,4%
HR	3,95	.
95% CI LL	0,52	.
95% CI UL	30,23	.
p-value log rank test	0,153	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,63
95% CI LL	7,23	2,37
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Investigations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	11	3
Percent_event	3,0%	1,8%
No. patients censored	355	164
% censored	97,0%	98,2%
HR	1,15	.
95% CI LL	0,31	.
95% CI UL	4,21	.
p-value log rank test	0,833	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	22	8
Percent_event	6,0%	4,8%
No. patients censored	344	159
% censored	94,0%	95,2%
HR	0,61	.
95% CI LL	0,26	.
95% CI UL	1,41	.
p-value log rank test	0,241	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,63
95% CI LL	7,36	2,37
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	31	10
Percent_event	8,5%	6,0%
No. patients censored	335	157
% censored	91,5%	94,0%
HR	0,68	.
95% CI LL	0,32	.
95% CI UL	1,42	.
p-value log rank test	0,303	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,63
95% CI LL	7,36	2,37
95% CI UL	9,26	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Back pain</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	10	4
Percent_event	2,7%	2,4%
No. patients censored	356	163
% censored	97,3%	97,6%
HR	0,54	.
95% CI LL	0,16	.
95% CI UL	1,81	.
p-value log rank test	0,314	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,63
95% CI LL	7,23	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	22	13
Percent_event	6,0%	7,8%
No. patients censored	344	154
% censored	94,0%	92,2%
HR	0,28	.
95% CI LL	0,13	.
95% CI UL	0,57	.
p-value log rank test	0,000	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,66
95% CI LL	7,85	2,37
95% CI UL	9,26	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Spinal cord compression</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	3	9
Percent_event	0,8%	5,4%
No. patients censored	363	158
% censored	99,2%	94,6%
HR	0,06	.
95% CI LL	0,01	.
95% CI UL	0,22	.
p-value log rank test	0,000	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Renal and urinary disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	19	5
Percent_event	5,2%	3,0%
No. patients censored	347	162
% censored	94,8%	97,0%
HR	0,74	.
95% CI LL	0,27	.
95% CI UL	2,03	.
p-value log rank test	0,553	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,61	2,53
95% CI LL	7,36	2,37
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	13	7
Percent_event	3,6%	4,2%
No. patients censored	353	160
% censored	96,4%	95,8%
HR	0,55	.
95% CI LL	0,22	.
95% CI UL	1,41	.
p-value log rank test	0,207	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,20	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Vascular disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	23	5
Percent_event	6,3%	3,0%
No. patients censored	343	162
% censored	93,7%	97,0%
HR	1,05	.
95% CI LL	0,39	.
95% CI UL	2,81	.
p-value log rank test	0,928	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Vascular disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hypertension</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	13	2
Percent_event	3,6%	1,2%
No. patients censored	353	165
% censored	96,4%	98,8%
HR	1,38	.
95% CI LL	0,30	.
95% CI UL	6,29	.
p-value log rank test	0,679	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.2.3: Schwerwiegende UE**

<b>Safety - Time to first SAE by SOC &amp; PT</b>		
<b>PFSFAS Safety Analysis Set</b>		
<b>SOC: any</b>		
	<b>Lu-PSMA-</b>	
	<b>617+BSC/BSoc</b>	<b>BSC/BSoc only</b>
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	136	48
Percent_event	37,2%	28,7%
No. patients censored	230	119
% censored	62,8%	71,3%
HR	0,61	.
95% CI LL	0,43	.
95% CI UL	0,86	.
p-value log rank test	0,004	.
median [months]	16,53	13,34
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	10,15	2,99
95% CI LL	9,03	2,50
95% CI UL	11,40	3,94

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	18	1
Percent_event	4,9%	0,6%
No. patients censored	348	166
% censored	95,1%	99,4%
HR	4,12	.
95% CI LL	0,54	.
95% CI UL	31,48	.
p-value log rank test	0,139	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,53
95% CI LL	7,36	2,33
95% CI UL	9,26	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Anaemia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	10	1
Percent_event	2,7%	0,6%
No. patients censored	356	166
% censored	97,3%	99,4%
HR	2,24	.
95% CI LL	0,28	.
95% CI UL	18,04	.
p-value log rank test	0,436	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,53
95% CI LL	7,23	2,33
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	18	8
Percent_event	4,9%	4,8%
No. patients censored	348	159
% censored	95,1%	95,2%
HR	0,43	.
95% CI LL	0,18	.
95% CI UL	1,04	.
p-value log rank test	0,055	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,63
95% CI LL	7,23	2,37
95% CI UL	9,07	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	17	5
Percent_event	4,6%	3,0%
No. patients censored	349	162
% censored	95,4%	97,0%
HR	0,79	.
95% CI LL	0,28	.
95% CI UL	2,17	.
p-value log rank test	0,642	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,63
95% CI LL	7,82	2,37
95% CI UL	9,26	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Infections and infestations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	40	9
Percent_event	10,9%	5,4%
No. patients censored	326	158
% censored	89,1%	94,6%
HR	0,91	.
95% CI LL	0,43	.
95% CI UL	1,92	.
p-value log rank test	0,808	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,63
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Infections and infestations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Urinary tract infection</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	12	1
Percent_event	3,3%	0,6%
No. patients censored	354	166
% censored	96,7%	99,4%
HR	2,90	.
95% CI LL	0,37	.
95% CI UL	22,71	.
p-value log rank test	0,288	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
PT: any		
No. patients	366	167
No. patients with event	11	4
Percent_event	3,0%	2,4%
No. patients censored	355	163
% censored	97,0%	97,6%
HR	0,60	.
95% CI LL	0,18	.
95% CI UL	1,98	.
p-value log rank test	0,400	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,53
95% CI LL	7,20	2,33
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	15	4
Percent_event	4,1%	2,4%
No. patients censored	351	163
% censored	95,9%	97,6%
HR	0,83	.
95% CI LL	0,27	.
95% CI UL	2,57	.
p-value log rank test	0,740	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	27	13
Percent_event	7,4%	7,8%
No. patients censored	339	154
% censored	92,6%	92,2%
HR	0,33	.
95% CI LL	0,16	.
95% CI UL	0,66	.
p-value log rank test	0,001	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,80	2,66
95% CI LL	7,85	2,37
95% CI UL	9,30	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Spinal cord compression</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	3	9
Percent_event	0,8%	5,4%
No. patients censored	363	158
% censored	99,2%	94,6%
HR	0,06	.
95% CI LL	0,01	.
95% CI UL	0,22	.
p-value log rank test	0,000	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Renal and urinary disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	13	6
Percent_event	3,6%	3,6%
No. patients censored	353	161
% censored	96,4%	96,4%
HR	0,54	.
95% CI LL	0,20	.
95% CI UL	1,47	.
p-value log rank test	0,219	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	14	5
Percent_event	3,8%	3,0%
No. patients censored	352	162
% censored	96,2%	97,0%
HR	0,76	.
95% CI LL	0,27	.
95% CI UL	2,17	.
p-value log rank test	0,613	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

#### Anhang 4-G.2.4: Therapieabbruch beider Komponenten ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan und BSC/BSoC) aufgrund UE

##### AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC

& PT

SOC: any

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	13	3,6%	14	8,4%

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	10	2,7%	.	.
	Anaemia	4	1,1%	.	.
	Leukopenia	1	0,3%	.	.
	Pancytopenia	2	0,5%	.	.
	Thrombocytopenia	3	0,8%	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: Gastrointestinal disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	1	0,3%	1	0,6%
	Dry mouth	1	0,3%	.	.
	Nausea	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: General disorders and administration site conditions**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	.	.	2	1,2%
	General physical health deterioration	.	.	1	0,6%
	Pain	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: Hepatobiliary disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	.	.	1	0,6%
	Hepatocellular injury	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: Infections and infestations**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	.	.	1	0,6%
	Pneumonia	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: Investigations**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	.	.	1	0,6%
	Blood creatinine increased	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	.	.	1	0,6%
	Hypophosphataemia	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	.	.	2	1,2%
	Back pain	.	.	1	0,6%
	Bone pain	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: Nervous system disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	.	.	5	3,0%
	Cauda equina syndrome	.	.	1	0,6%
	Spinal cord compression	.	.	3	1,8%
	Spinal cord disorder	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	1	0,3%	2	1,2%
	Dyspnoea	1	0,3%	2	1,2%

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC &****PT****SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	1	0,3%	.	.
	Skin ulcer	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

### Anhang 4-G.2.5: Therapieabbruch entweder von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan oder BSC/BSoC aufgrund UE

AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by

SOC & PT

SOC: any

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	63	17,2%	14	8,4%

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	26	7,1%	.	.
	Anaemia	11	3,0%	.	.
	Leukopenia	3	0,8%	.	.
	Lymphopenia	1	0,3%	.	.
	Neutropenia	2	0,5%	.	.
	Pancytopenia	3	0,8%	.	.
	Thrombocytopenia	10	2,7%	.	.
	Thrombotic thrombocytopenic purpura	2	0,5%	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Cardiac disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	1	0,3%	.	.
	Myocardial infarction	1	0,3%	.	.
	Ventricular tachycardia	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC  
& PT**

**SOC: Ear and labyrinth disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	1	0,3%	.	.
	Deafness	1	0,3%	.	.
	Vertigo	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Endocrine disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	2	0,5%	.	.
	Adrenal insufficiency	2	0,5%	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC &****PT****SOC: Eye disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	2	0,5%	.	.
	Eye swelling	1	0,3%	.	.
	Vision blurred	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Gastrointestinal disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	5	1,4%	1	0,6%
	Diarrhoea	1	0,3%	.	.
	Dry mouth	1	0,3%	.	.
	Dyspepsia	1	0,3%	.	.
	Gastric haemorrhage	1	0,3%	.	.
	Nausea	.	.	1	0,6%
	Vomiting	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: General disorders and administration site conditions**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	9	2,5%	2	1,2%
	Asthenia	1	0,3%	.	.
	Disease progression	1	0,3%	.	.
	Fatigue	6	1,6%	.	.
	General physical health deterioration	.	.	1	0,6%
	Oedema peripheral	2	0,5%	.	.
	Pain	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Hepatobiliary disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	2	0,5%	1	0,6%
	Acute hepatic failure	1	0,3%	.	.
	Cholestasis	1	0,3%	.	.
	Hepatocellular injury	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Infections and infestations**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	5	1,4%	1	0,6%
	Pneumonia	2	0,5%	1	0,6%
	Sepsis	1	0,3%	.	.
	Urinary tract infection	1	0,3%	.	.
	Wound infection	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Injury, poisoning and procedural complications**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	1	0,3%	.	.
	Subdural haematoma	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Investigations**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	5	1,4%	1	0,6%
	Alanine aminotransferase increased	1	0,3%	.	.
	Aspartate aminotransferase increased	1	0,3%	.	.
	Blood alkaline phosphatase increased	1	0,3%	.	.
	Blood creatinine increased	.	.	1	0,6%
	Gamma-glutamyltransferase increased	1	0,3%	.	.
	Weight decreased	2	0,5%	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	5	1,4%	1	0,6%
	Decreased appetite	2	0,5%	.	.
	Failure to thrive	1	0,3%	.	.
	Hypocalcaemia	1	0,3%	.	.
	Hypophosphataemia	.	.	1	0,6%
	Tumour lysis syndrome	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC &****PT****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	4	1,1%	2	1,2%
	Arthralgia	1	0,3%	.	.
	Back pain	1	0,3%	1	0,6%
	Bone pain	.	.	1	0,6%
	Neck pain	1	0,3%	.	.
	Osteonecrosis	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Nervous system disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	5	1,4%	5	3,0%
	Cauda equina syndrome	.	.	1	0,6%
	Cerebral haemorrhage	1	0,3%	.	.
	Headache	2	0,5%	.	.
	Hypoglossal nerve paralysis	1	0,3%	.	.
	Ischaemic stroke	1	0,3%	.	.
	Spinal cord compression	.	.	3	1,8%
	Spinal cord disorder	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by  
SOC & PT**

**SOC: Psychiatric disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	1	0,3%	.	.
	Delirium	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC  
& PT**

**SOC: Renal and urinary disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	1	0,3%	.	.
	Haematuria	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	3	0,8%	2	1,2%
	Dyspnoea	1	0,3%	2	1,2%
	Haemoptysis	1	0,3%	.	.
	Oropharyngeal pain	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC  
& PT**

**SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	1	0,3%	.	.
	Skin ulcer	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

### **Anhang 4-G.3: Veränderung zu Studienbeginn mittels MMRM**

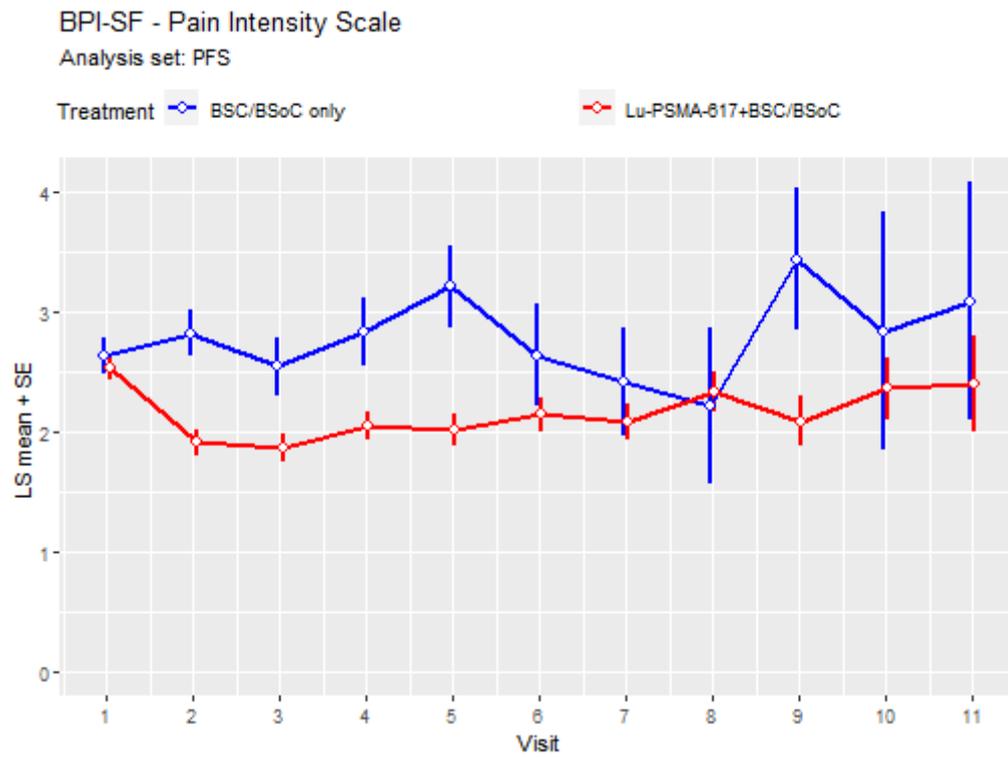
**Efficacy PRO - MMRM -BPI-SF - Pain Intensity Scale**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	354	186
Value at baseline: Mean	2,57	2,65
Value at baseline: SD	2,22	2,13
Change compared to baseline: LS Mean	-0,32	0,33
Change compared to baseline: SE	0,09	0,25
Difference in mean change	-0,64	.
95% CI LL	-1,16	.
95% CI UL	-0,13	.
p-value	0,015	.
SMD as Hedges g	-0,22	.
95% CI LL	-0,40	.
95% CI UL	-0,04	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment \* visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

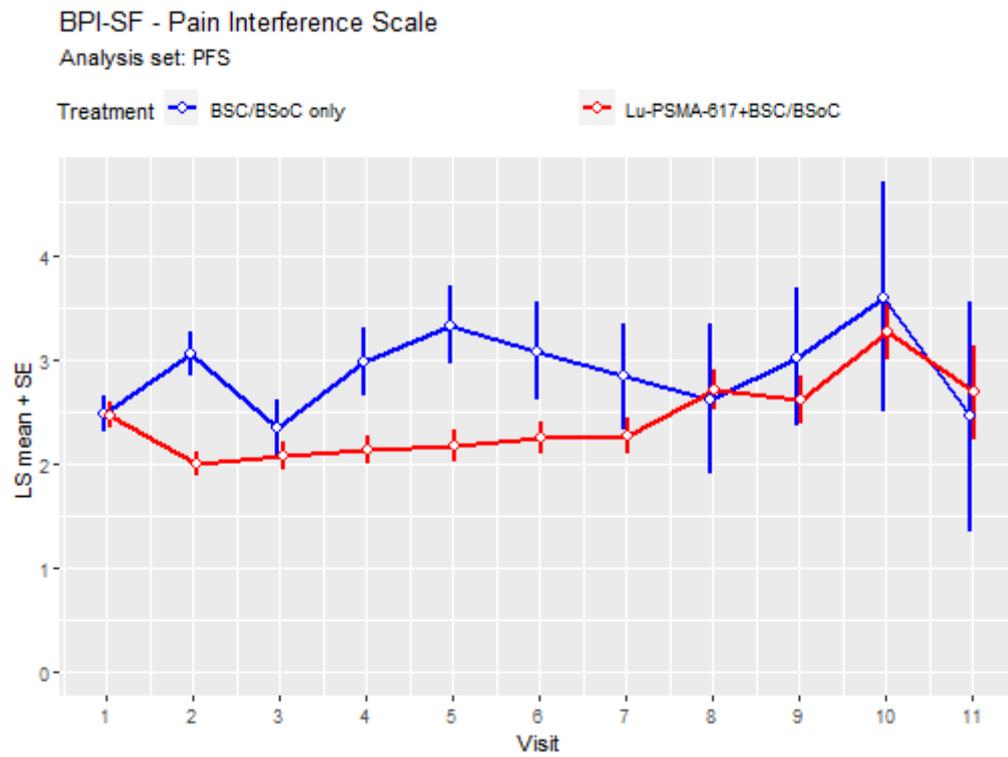


**Efficacy PRO - MMRM -BPI-SF - Pain Interference Scale**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	354	186
Value at baseline: Mean	2,49	2,49
Value at baseline: SD	2,41	2,43
Change compared to baseline: LS Mean	0,11	0,66
Change compared to baseline: SE	0,11	0,28
Difference in mean change	-0,55	.
95% CI LL	-1,14	.
95% CI UL	0,03	.
p-value	0,065	.
SMD as Hedges g	-0,17	.
95% CI LL	-0,34	.
95% CI UL	0,01	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis  
 Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment \* visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

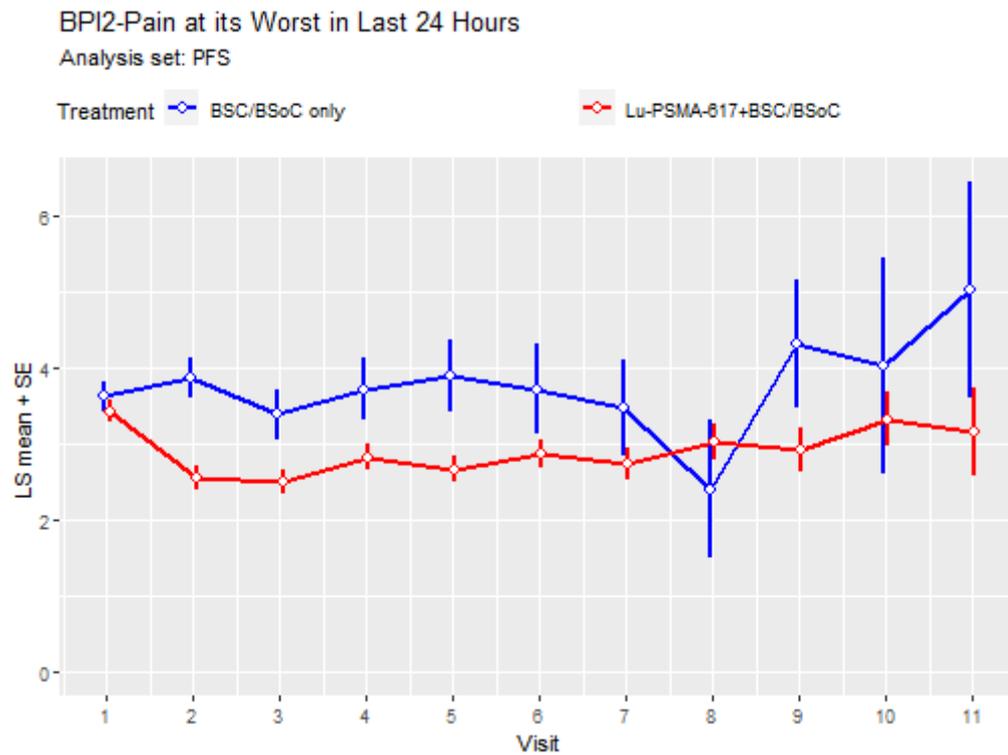


**Efficacy PRO - MMRM -BPI2-Pain at its Worst in Last 24 Hours**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	354	186
Value at baseline: Mean	3,47	3,63
Value at baseline: SD	2,95	2,89
Change compared to baseline: LS Mean	-0,42	0,44
Change compared to baseline: SE	0,13	0,35
Difference in mean change	-0,87	.
95% CI LL	-1,59	.
95% CI UL	-0,14	.
p-value	0,019	.
SMD as Hedges g	-0,21	.
95% CI LL	-0,39	.
95% CI UL	-0,03	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis  
 Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment \* visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.



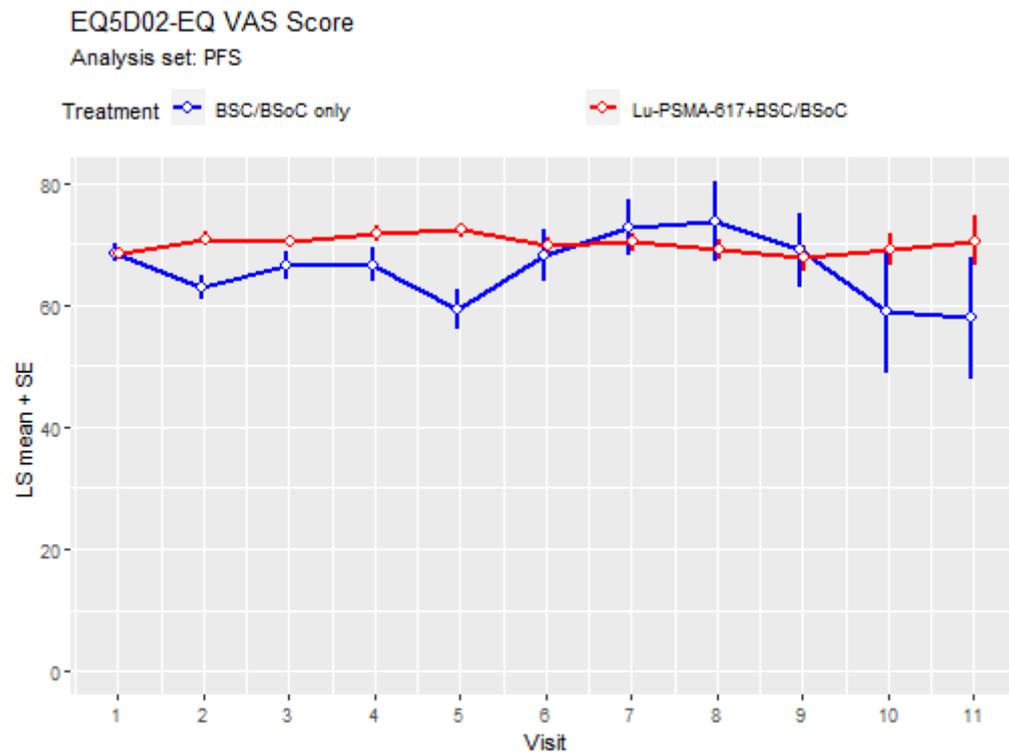
**Efficacy PRO - MMRM - EQ5D02-EQ VAS Score**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	351	185
Value at baseline: Mean	68,29	68,49
Value at baseline: SD	18,62	20,01
Change compared to baseline: LS Mean	0,30	-4,82
Change compared to baseline: SE	0,97	2,54
Difference in mean change	5,11	.
95% CI LL	-0,22	.
95% CI UL	10,45	.
p-value	0,060	.
SMD as Hedges g	0,17	.
95% CI LL	-0,01	.
95% CI UL	0,35	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment \* visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.



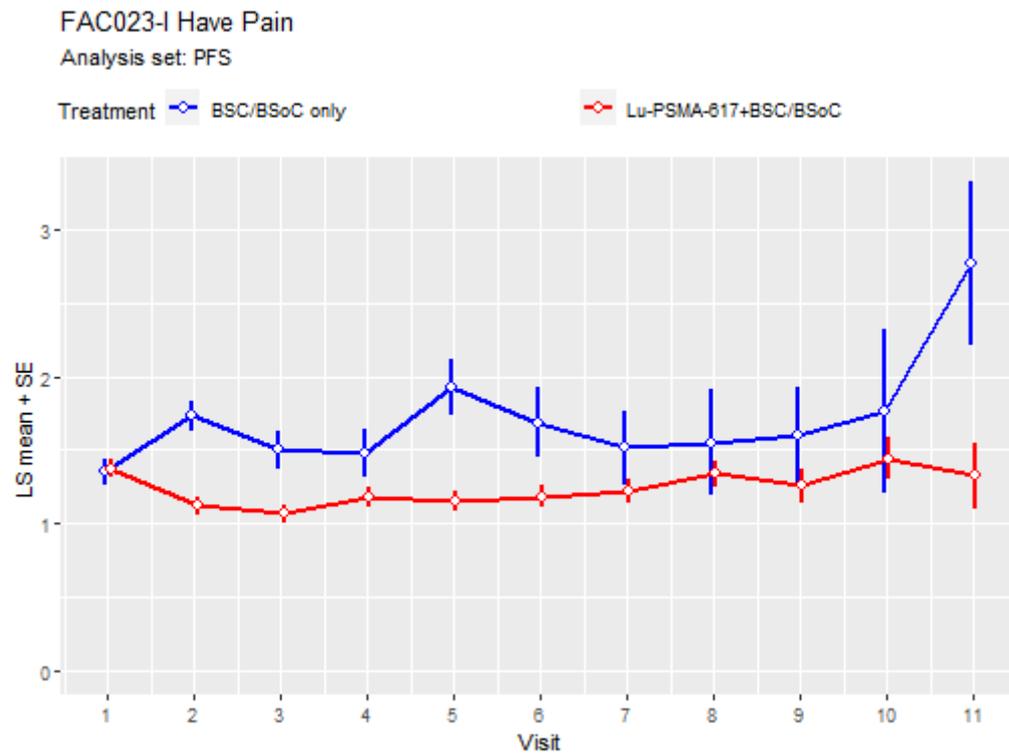
**Efficacy PRO - MMRM - FAC023-I Have Pain**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	352	186
Value at baseline: Mean	1,39	1,36
Value at baseline: SD	1,15	1,16
Change compared to baseline: LS Mean	-0,08	0,46
Change compared to baseline: SE	0,05	0,14
Difference in mean change	-0,54	.
95% CI LL	-0,83	.
95% CI UL	-0,25	.
p-value	0,000	.
SMD as Hedges g	-0,33	.
95% CI LL	-0,51	.
95% CI UL	-0,15	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment \* visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

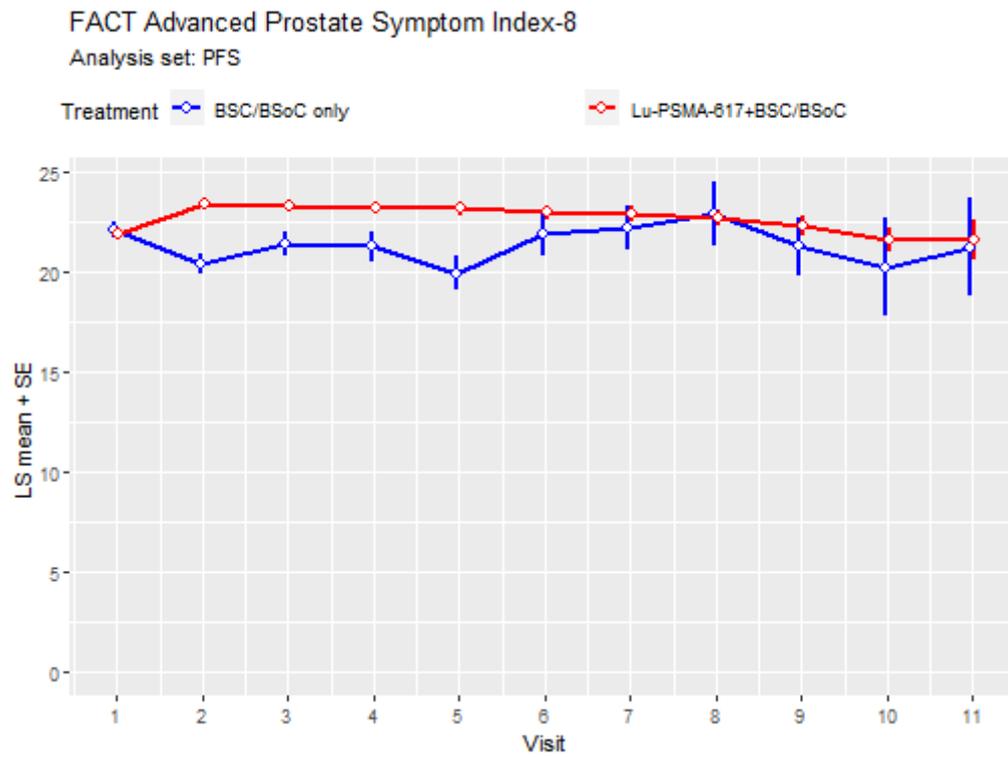


**Efficacy PRO - MMRM - FACT Advanced Prostate Symptom****Index-8**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	352	186
Value at baseline: Mean	21,85	22,04
Value at baseline: SD	5,64	5,48
Change compared to baseline: LS Mean	0,48	-1,16
Change compared to baseline: SE	0,25	0,62
Difference in mean change	1,64	.
95% CI LL	0,33	.
95% CI UL	2,96	.
p-value	0,014	.
SMD as Hedges g	0,22	.
95% CI LL	0,04	.
95% CI UL	0,40	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis  
 Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment \* visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.



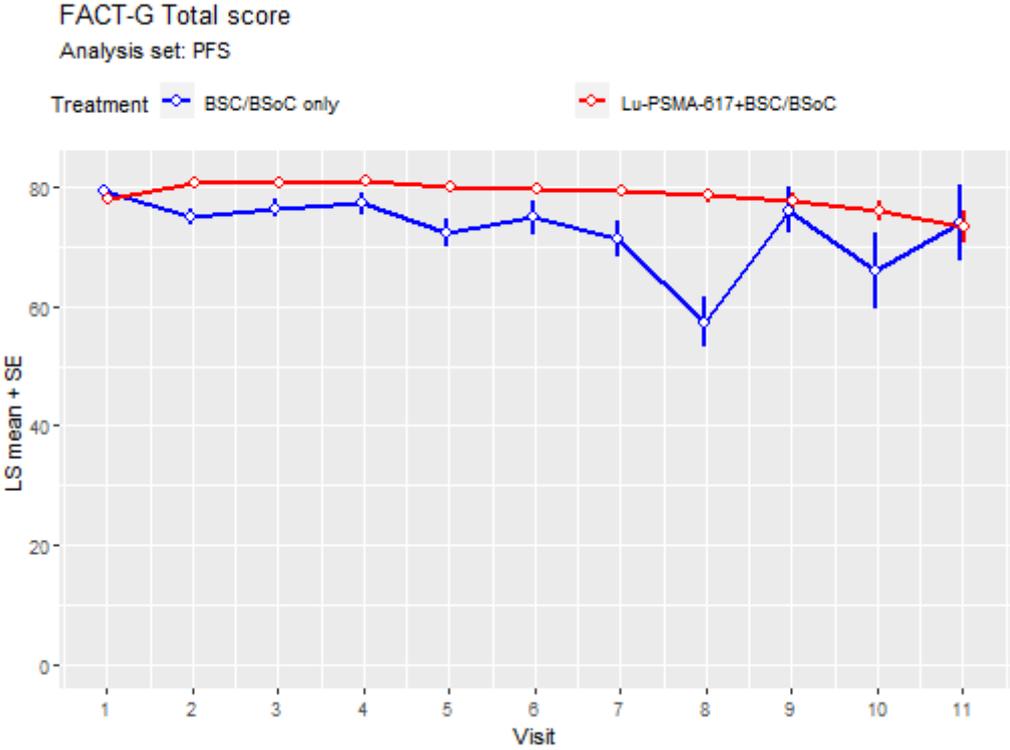
**Efficacy PRO - MMRM - FACT-G Total score**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	352	186
Value at baseline: Mean	77,95	79,20
Value at baseline: SD	14,76	14,76
Change compared to baseline: LS Mean	-0,27	-8,41
Change compared to baseline: SE	0,67	1,68
Difference in mean change	8,14	.
95% CI LL	4,59	.
95% CI UL	11,69	.
p-value	0,000	.
SMD as Hedges g	0,41	.
95% CI LL	0,23	.
95% CI UL	0,59	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment \* visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.



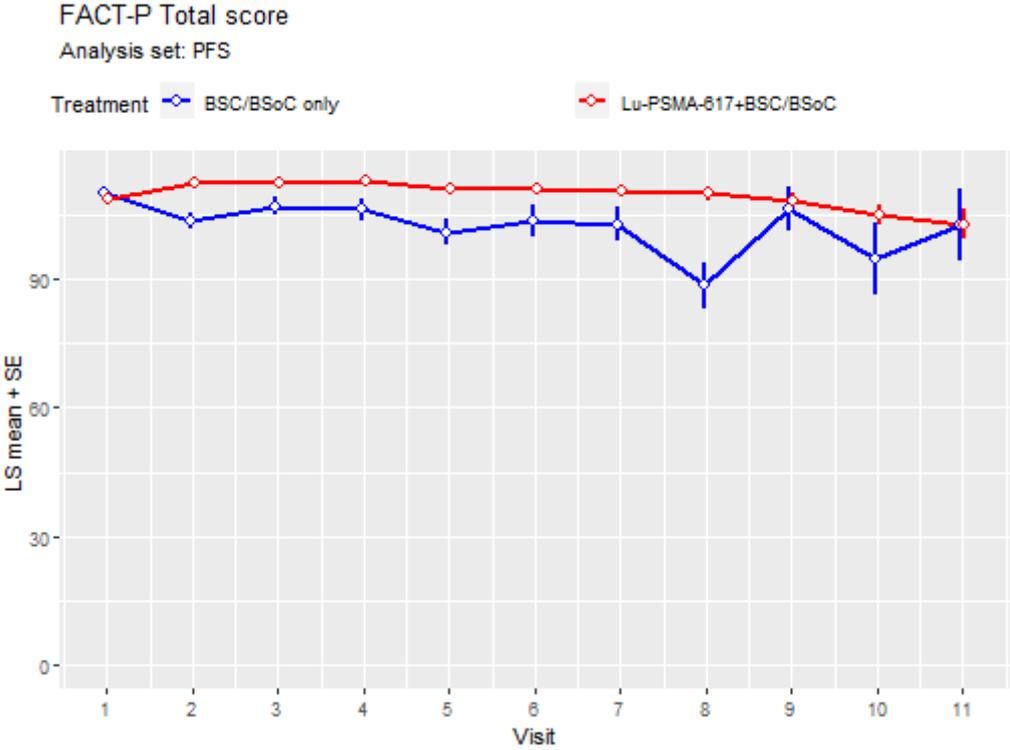
**Efficacy PRO - MMRM - FACT-P Total score**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	352	186
Value at baseline: Mean	108,44	110,13
Value at baseline: SD	20,35	19,94
Change compared to baseline: LS Mean	-0,23	-10,17
Change compared to baseline: SE	0,90	2,23
Difference in mean change	9,94	.
95% CI LL	5,22	.
95% CI UL	14,67	.
p-value	0,000	.
SMD as Hedges g	0,37	.
95% CI LL	0,19	.
95% CI UL	0,55	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment \* visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.



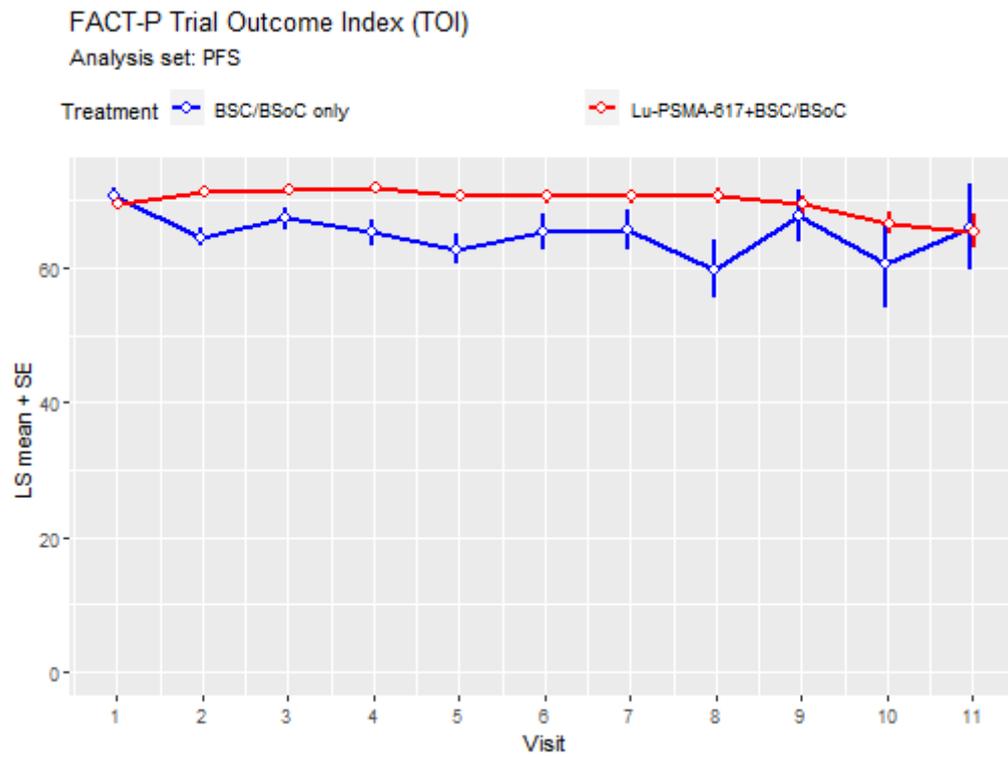
**Efficacy PRO - MMRM - FACT-P Trial Outcome Index (TOI)**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	352	186
Value at baseline: Mean	69,30	70,58
Value at baseline: SD	15,88	14,92
Change compared to baseline: LS Mean	-0,70	-7,60
Change compared to baseline: SE	0,69	1,69
Difference in mean change	6,90	.
95% CI LL	3,32	.
95% CI UL	10,48	.
p-value	0,000	.
SMD as Hedges g	0,34	.
95% CI LL	0,16	.
95% CI UL	0,52	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment \* visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

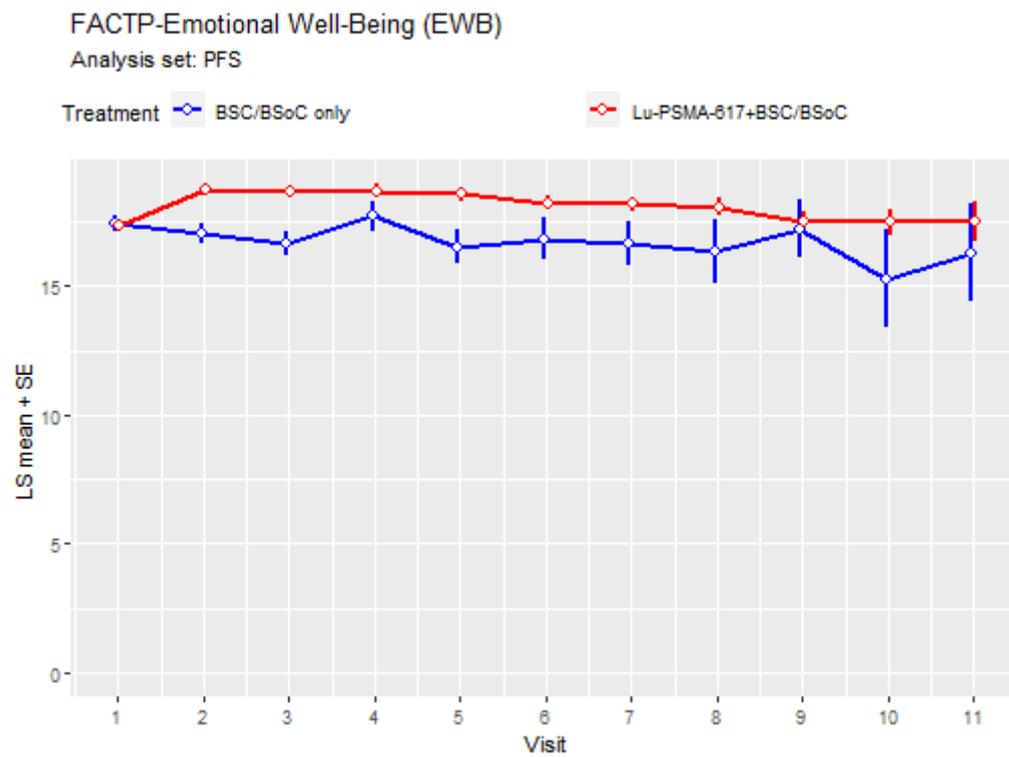


**Efficacy PRO - MMRM - FACTP-Emotional Well-Being (EWB)**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	352	186
Value at baseline: Mean	17,34	17,45
Value at baseline: SD	4,19	4,22
Change compared to baseline: LS Mean	0,65	-0,91
Change compared to baseline: SE	0,18	0,48
Difference in mean change	1,56	.
95% CI LL	0,56	.
95% CI UL	2,55	.
p-value	0,002	.
SMD as Hedges g	0,28	.
95% CI LL	0,10	.
95% CI UL	0,46	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis  
 Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment \* visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

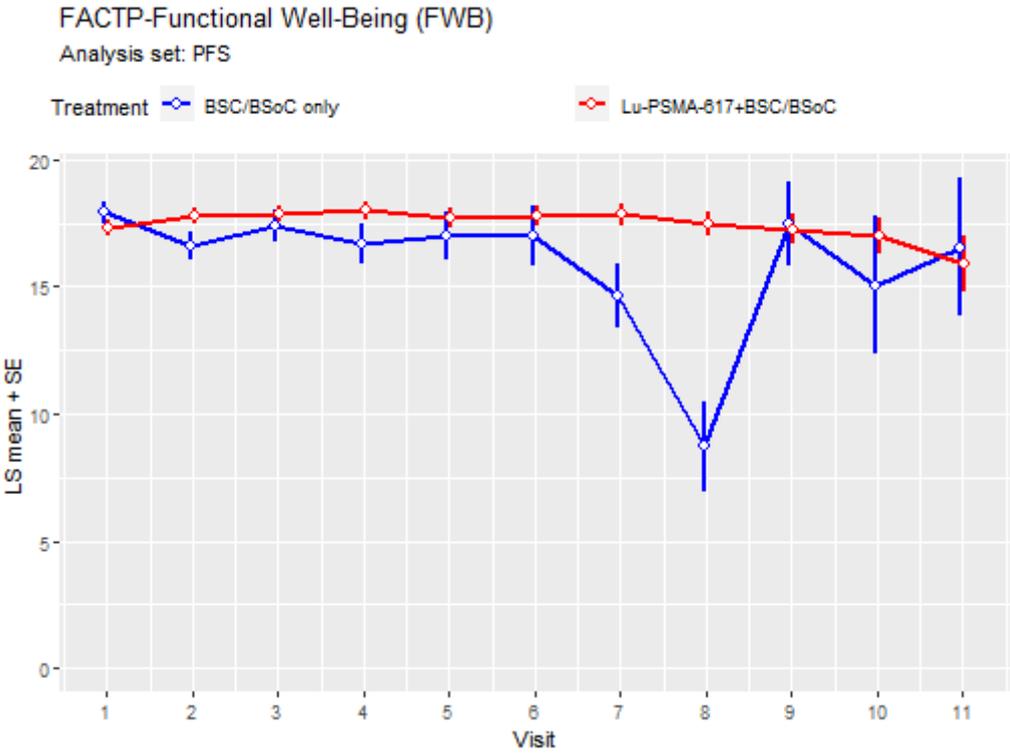


**Efficacy PRO - MMRM - FACTP-Functional Well-Being (FWB)**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	352	186
Value at baseline: Mean	17,33	17,94
Value at baseline: SD	6,03	5,53
Change compared to baseline: LS Mean	-0,23	-2,55
Change compared to baseline: SE	0,27	0,69
Difference in mean change	2,32	.
95% CI LL	0,87	.
95% CI UL	3,78	.
p-value	0,002	.
SMD as Hedges g	0,28	.
95% CI LL	0,10	.
95% CI UL	0,46	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis  
 Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment \* visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.



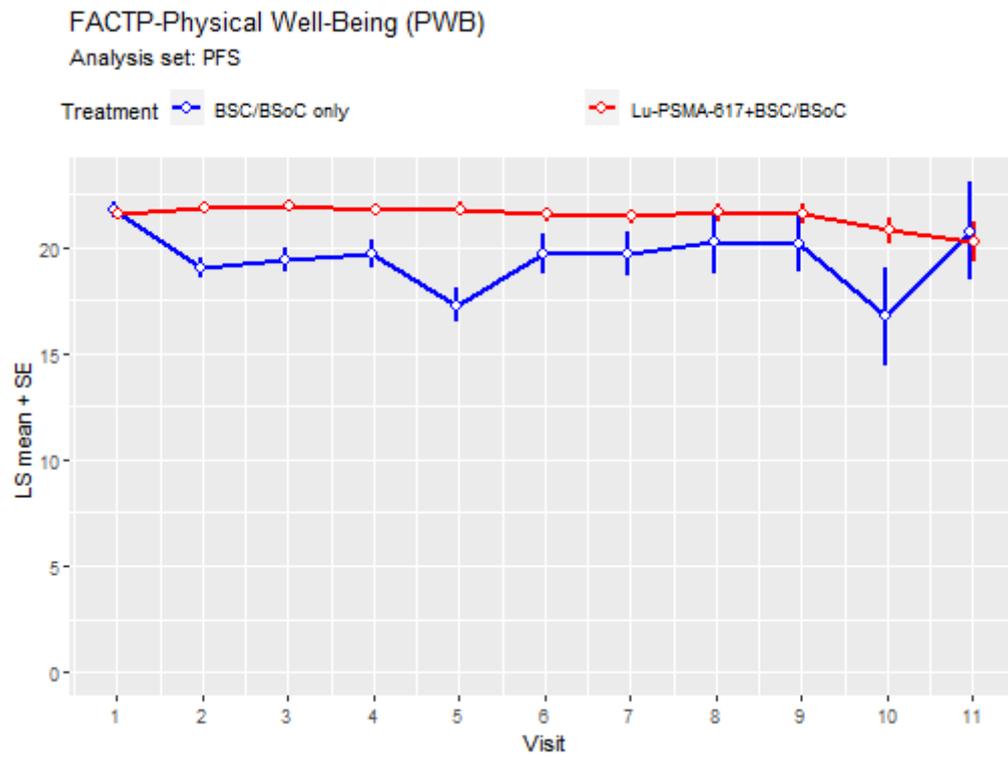
**Efficacy PRO - MMRM - FACTP-Physical Well-Being (PWB)**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	352	186
Value at baseline: Mean	21,48	21,72
Value at baseline: SD	5,08	4,76
Change compared to baseline: LS Mean	-0,47	-2,98
Change compared to baseline: SE	0,24	0,60
Difference in mean change	2,50	.
95% CI LL	1,24	.
95% CI UL	3,77	.
p-value	0,000	.
SMD as Hedges g	0,35	.
95% CI LL	0,17	.
95% CI UL	0,53	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment \* visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

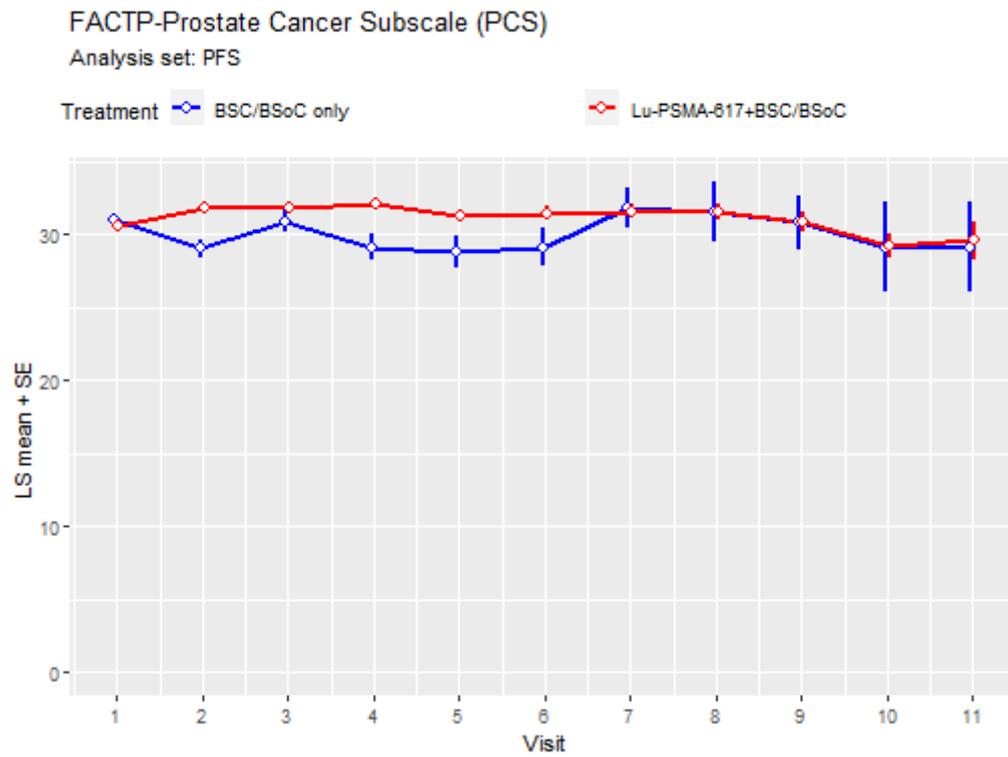


**Efficacy PRO - MMRM - FACTP-Prostate Cancer Subscale  
(PCS)**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	352	186
Value at baseline: Mean	30,49	30,93
Value at baseline: SD	7,17	6,65
Change compared to baseline: LS Mean	0,10	-1,41
Change compared to baseline: SE	0,31	0,78
Difference in mean change	1,52	.
95% CI LL	-0,14	.
95% CI UL	3,17	.
p-value	0,073	.
SMD as Hedges g	0,16	.
95% CI LL	-0,02	.
95% CI UL	0,34	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis  
Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment \* visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

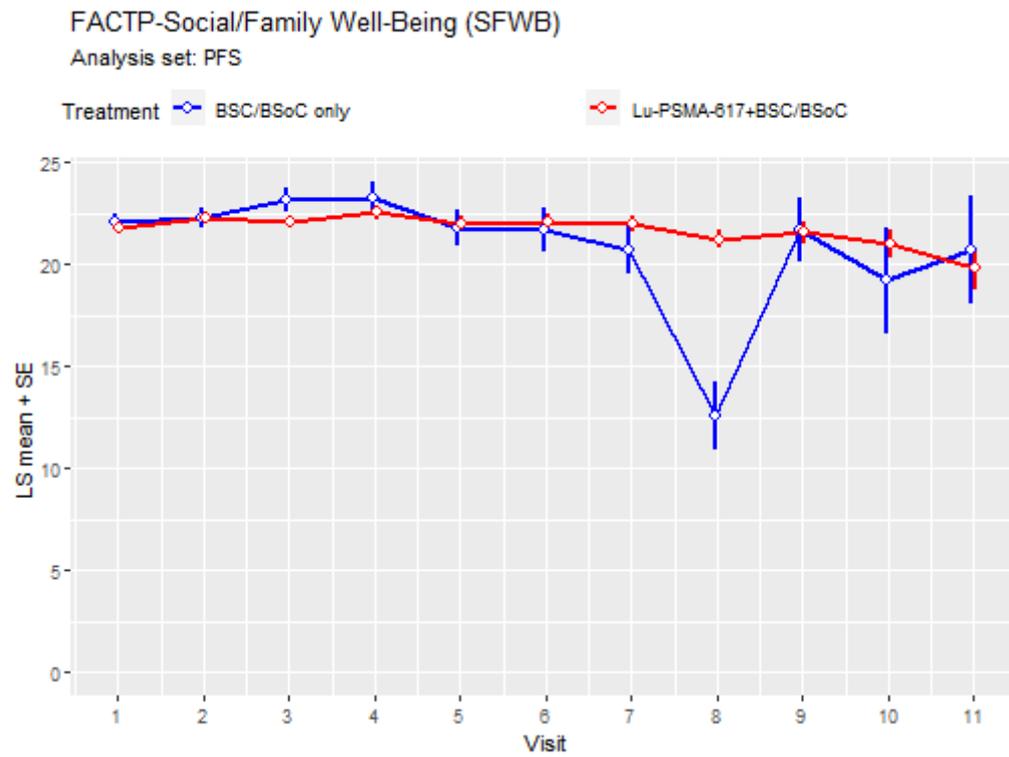


**Efficacy PRO - MMRM - FACTP-Social/Family Well-Being  
(SFWB)**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	352	186
Value at baseline: Mean	21,79	22,09
Value at baseline: SD	5,30	5,19
Change compared to baseline: LS Mean	-0,18	-1,34
Change compared to baseline: SE	0,24	0,64
Difference in mean change	1,16	.
95% CI LL	-0,18	.
95% CI UL	2,49	.
p-value	0,089	.
SMD as Hedges g	0,15	.
95% CI LL	-0,02	.
95% CI UL	0,33	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis  
Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline  
as the dependent variable, treatment and treatment \* visit as fixed  
effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated  
measure. Models were run using a compound symmetry  
covariance matrix, because convergence could not be achieved  
using an unstructured one.



**Anhang 4-G.4: Case Retrieval strategy**

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Dry mouth	Oral dryness and saliva altered (HLT)	10030975
	Aptyalism (PT)	10003068
	Dry mouth (PT)	10013781
	Dry throat (PT)	10013789
	Lip dry (PT)	10024552
	Saliva altered (PT)	10039379
	Saliva discolouration (PT)	10049069
	Salivary hypersecretion (PT)	10039424
	Sjogren's syndrome (PT)	10040767
	Fatigue	Asthenic conditions (HLT)
Adult failure to thrive (PT)		10077257
Asthenia (PT)		10003549
Autonomic nervous system imbalance (PT)		10003840
Cachexia (PT)		10006895
Cancer fatigue (PT)		10082239
Chronic fatigue syndrome (PT)		10008874
Decreased activity (PT)		10011953
Fatigue (PT)		10016256
Lethargy (PT)		10024264
Listless (PT)		10024642
Malaise (PT)		10025482
Post 5-alpha-reductase inhibitor syndrome (PT)		10082430
Post treatment Lyme disease syndrome (PT)		10079060
Sluggishness (PT)		10041052
Hepatotoxicity	Hepatotoxicity	
	Cholestasis and jaundice of hepatic origin (SMQ) (broad)	20000009

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hepatotoxicity	Bilirubin excretion disorder (PT)	10061009
	Cholaemia (PT)	10048611
	Cholestasis (PT)	10008635
	Cholestatic liver injury (PT)	10067969
	Cholestatic pruritus (PT)	10064190
	Deficiency of bile secretion (PT)	10071634
	Drug-induced liver injury (PT)	10072268
	Hepatitis cholestatic (PT)	10019754
	Hyperbilirubinaemia (PT)	10020578
	Icterus index increased (PT)	10021209
	Jaundice (PT)	10023126
	Jaundice cholestatic (PT)	10023129
	Jaundice hepatocellular (PT)	10023136
	Mixed liver injury (PT)	10066758
	Ocular icterus (PT)	10058117
	Parenteral nutrition associated liver disease (PT)	10074151
	Yellow skin (PT)	10048245
	Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions (SMQ) (broad)	20000013
	Acquired hepatocerebral degeneration (PT)	10080860
	Acute hepatic failure (PT)	10000804
	Acute on chronic liver failure (PT)	10077305
	Acute yellow liver atrophy (PT)	10070815
	Anorectal varices (PT)	10068924
	Anorectal varices haemorrhage (PT)	10068925
	Ascites (PT)	10003445
	Asterixis (PT)	10003547
	Bacterascites (PT)	10068547
	Biliary cirrhosis (PT)	10004659

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Hepatotoxicity				Biliary fibrosis (PT)	10004664
				Cardiohepatic syndrome (PT)	10082480
				Cholestatic liver injury (PT)	10067969
				Chronic hepatic failure (PT)	10057573
				Coma hepatic (PT)	10010075
				Complications of transplanted liver (PT)	10010186
				Cryptogenic cirrhosis (PT)	10063075
				Diabetic hepatopathy (PT)	10071265
				Drug-induced liver injury (PT)	10072268
				Duodenal varices (PT)	10051010
				Flood syndrome (PT)	10084797
				Gallbladder varices (PT)	10072319
				Gastric variceal injection (PT)	10076237
				Gastric variceal ligation (PT)	10076238
				Gastric varices (PT)	10051012
				Gastric varices haemorrhage (PT)	10057572
				Gastrooesophageal variceal haemorrhage prophylaxis (PT)	10066597
				Hepatectomy (PT)	10061997
				Hepatic atrophy (PT)	10019637
				Hepatic calcification (PT)	10065274
				Hepatic cirrhosis (PT)	10019641
				Hepatic encephalopathy (PT)	10019660
				Hepatic encephalopathy prophylaxis (PT)	10066599
				Hepatic failure (PT)	10019663
				Hepatic fibrosis (PT)	10019668
				Hepatic hydrothorax (PT)	10067365
				Hepatic infiltration eosinophilic (PT)	10064668
				Hepatic lesion (PT)	10061998

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hepatotoxicity	Hepatic necrosis (PT)	10019692
	Hepatic perfusion disorder (PT)	10083840
	Hepatic steato-fibrosis (PT)	10077215
	Hepatic steatosis (PT)	10019708
	Hepatitis fulminant (PT)	10019772
	Hepatobiliary disease (PT)	10062000
	Hepatocellular foamy cell syndrome (PT)	10053244
	Hepatocellular injury (PT)	10019837
	Hepatopulmonary syndrome (PT)	10052274
	Hepatorenal failure (PT)	10019845
	Hepatorenal syndrome (PT)	10019846
	Hepatotoxicity (PT)	10019851
	Immune-mediated cholangitis (PT)	10083406
	Immune-mediated hepatic disorder (PT)	10083521
	Increased liver stiffness (PT)	10082444
	Intestinal varices (PT)	10071502
	Intestinal varices haemorrhage (PT)	10078058
	Intrahepatic portal hepatic venous fistula (PT)	10072629
	Liver and pancreas transplant rejection (PT)	10051603
	Liver dialysis (PT)	10076640
	Liver disorder (PT)	10024670
	Liver injury (PT)	10067125
	Liver operation (PT)	10062040
	Liver transplant (PT)	10024714
	Liver transplant failure (PT)	10083175
	Liver transplant rejection (PT)	10024715
	Lupoid hepatic cirrhosis (PT)	10025129
	Minimal hepatic encephalopathy (PT)	10076204

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hepatotoxicity	Mixed liver injury (PT)	10066758
	Multivisceral transplantation (PT)	10082450
	Nodular regenerative hyperplasia (PT)	10051081
	Non-alcoholic steatohepatitis (PT)	10053219
	Non-cirrhotic portal hypertension (PT)	10077259
	Nonalcoholic fatty liver disease (PT)	10082249
	Oedema due to hepatic disease (PT)	10049631
	Oesophageal varices haemorrhage (PT)	10030210
	Peripancreatic varices (PT)	10073215
	Peritoneovenous shunt (PT)	10052716
	Portal fibrosis (PT)	10074726
	Portal hypertension (PT)	10036200
	Portal hypertensive colopathy (PT)	10079446
	Portal hypertensive enteropathy (PT)	10068923
	Portal hypertensive gastropathy (PT)	10050897
	Portal shunt (PT)	10036204
	Portal shunt procedure (PT)	10077479
	Portal vein cavernous transformation (PT)	10073979
	Portal vein dilatation (PT)	10073209
	Portopulmonary hypertension (PT)	10067281
	Primary biliary cholangitis (PT)	10080429
	Regenerative siderotic hepatic nodule (PT)	10080679
	Renal and liver transplant (PT)	10052279
	Retrograde portal vein flow (PT)	10067338
	Reye's syndrome (PT)	10039012
	Reynold's syndrome (PT)	10070953
	Small-for-size liver syndrome (PT)	10069380
Spider naevus (PT)	10041519	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hepatotoxicity	Splenic artery embolisation (PT)	10083795
	Splenic varices (PT)	10067823
	Splenic varices haemorrhage (PT)	10068662
	Splenorenal shunt (PT)	10041661
	Splenorenal shunt procedure (PT)	10077281
	Spontaneous intrahepatic portosystemic venous shunt (PT)	10076239
	Steatohepatitis (PT)	10076331
	Stomal varices (PT)	10075186
	Subacute hepatic failure (PT)	10056956
	Sugiura procedure (PT)	10083010
	Varices oesophageal (PT)	10056091
	Varicose veins of abdominal wall (PT)	10072284
	White nipple sign (PT)	10078438
	Hepatitis, non-infectious (SMQ) (broad)	20000010
	Acute graft versus host disease in liver (PT)	10066263
	Allergic hepatitis (PT)	10071198
	Alloimmune hepatitis (PT)	10080576
	Autoimmune hepatitis (PT)	10003827
	Chronic graft versus host disease in liver (PT)	10072160
	Chronic hepatitis (PT)	10008909
	Graft versus host disease in liver (PT)	10064676
	Granulomatous liver disease (PT)	10018704
	Hepatitis (PT)	10019717
	Hepatitis acute (PT)	10019727
	Hepatitis cholestatic (PT)	10019754
	Hepatitis chronic active (PT)	10019755
	Hepatitis chronic persistent (PT)	10019759
	Hepatitis fulminant (PT)	10019772

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Hepatotoxicity		Hepatitis toxic (PT)			10019795
		Immune-mediated hepatitis (PT)			10078962
		Ischaemic hepatitis (PT)			10023025
		Liver sarcoidosis (PT)			10068664
		Lupus hepatitis (PT)			10067737
		Non-alcoholic steatohepatitis (PT)			10053219
		Portal tract inflammation (PT)			10075331
		Radiation hepatitis (PT)			10051015
		Steatohepatitis (PT)			10076331
		Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ) (broad)			20000008
		5' nucleotidase increased (PT)			10000028
		AST to platelet ratio index increased (PT)			10084175
		AST/ALT ratio abnormal (PT)			10082832
		Alanine aminotransferase abnormal (PT)			10001547
		Alanine aminotransferase increased (PT)			10001551
		Ammonia abnormal (PT)			10001942
		Ammonia increased (PT)			10001946
		Ascites (PT)			10003445
		Aspartate aminotransferase abnormal (PT)			10003477
		Aspartate aminotransferase increased (PT)			10003481
		Bacterascites (PT)			10068547
		Bile output abnormal (PT)			10051344
		Bile output decreased (PT)			10051343
		Biliary ascites (PT)			10074150
		Bilirubin conjugated abnormal (PT)			10067718
		Bilirubin conjugated increased (PT)			10004685
		Bilirubin urine present (PT)			10077356
		Biopsy liver abnormal (PT)			10004792

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hepatotoxicity	Blood alkaline phosphatase abnormal (PT)	10059571
	Blood alkaline phosphatase increased (PT)	10059570
	Blood bilirubin abnormal (PT)	10058477
	Blood bilirubin increased (PT)	10005364
	Blood bilirubin unconjugated increased (PT)	10005370
	Blood cholinesterase abnormal (PT)	10005429
	Blood cholinesterase decreased (PT)	10005430
	Bromosulphthalein test abnormal (PT)	10006408
	Child-Pugh-Turcotte score abnormal (PT)	10077020
	Child-Pugh-Turcotte score increased (PT)	10068287
	Computerised tomogram liver abnormal (PT)	10078360
	Congestive hepatopathy (PT)	10084058
	Deficiency of bile secretion (PT)	10071634
	Foetor hepaticus (PT)	10052554
	Galactose elimination capacity test abnormal (PT)	10059710
	Galactose elimination capacity test decreased (PT)	10059712
	Gamma-glutamyltransferase abnormal (PT)	10017688
	Gamma-glutamyltransferase increased (PT)	10017693
	Glutamate dehydrogenase increased (PT)	10049483
	Glycocholic acid increased (PT)	10080824
	Guanase increased (PT)	10051333
	Haemorrhagic ascites (PT)	10059766
	Hepaplastin abnormal (PT)	10019621
	Hepaplastin decreased (PT)	10019622
	Hepatic artery flow decreased (PT)	10068997
	Hepatic enzyme abnormal (PT)	10062685
	Hepatic enzyme decreased (PT)	10060794
	Hepatic enzyme increased (PT)	10060795

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hepatotoxicity	Hepatic fibrosis marker abnormal (PT)	10074084
	Hepatic fibrosis marker increased (PT)	10074413
	Hepatic function abnormal (PT)	10019670
	Hepatic hydrothorax (PT)	10067365
	Hepatic hypertrophy (PT)	10076254
	Hepatic hypoperfusion (PT)	10084751
	Hepatic lymphocytic infiltration (PT)	10079686
	Hepatic mass (PT)	10057110
	Hepatic pain (PT)	10019705
	Hepatic sequestration (PT)	10066244
	Hepatic vascular resistance increased (PT)	10068358
	Hepatic venous pressure gradient abnormal (PT)	10083172
	Hepatic venous pressure gradient increased (PT)	10083171
	Hepatobiliary scan abnormal (PT)	10066195
	Hepatomegaly (PT)	10019842
	Hepatosplenomegaly (PT)	10019847
	Hyperammonaemia (PT)	10020575
	Hyperbilirubinaemia (PT)	10020578
	Hypercholia (PT)	10051924
	Hypertransaminasaemia (PT)	10068237
	Hypoalbuminaemia (PT)	10020942
	Kayser-Fleischer ring (PT)	10023321
	Leucine aminopeptidase increased (PT)	10024275
	Liver function test abnormal (PT)	10024690
	Liver function test decreased (PT)	10077677
	Liver function test increased (PT)	10077692
	Liver induration (PT)	10052550
	Liver iron concentration abnormal (PT)	10074352

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hepatotoxicity	Liver iron concentration increased (PT)	10074354
	Liver opacity (PT)	10084071
	Liver palpable (PT)	10075895
	Liver scan abnormal (PT)	10061947
	Liver tenderness (PT)	10024712
	Magnetic resonance imaging liver abnormal (PT)	10083123
	Magnetic resonance proton density fat fraction measurement (PT)	10082443
	Mitochondrial aspartate aminotransferase increased (PT)	10064712
	Model for end stage liver disease score abnormal (PT)	10077291
	Model for end stage liver disease score increased (PT)	10077292
	Molar ratio of total branched-chain amino acid to tyrosine (PT)	10066869
	Oedema due to hepatic disease (PT)	10049631
	Perihepatic discomfort (PT)	10054125
	Periportal oedema (PT)	10068821
	Peritoneal fluid protein abnormal (PT)	10069000
	Peritoneal fluid protein decreased (PT)	10068999
	Peritoneal fluid protein increased (PT)	10068998
	Pneumobilia (PT)	10066004
	Portal vein flow decreased (PT)	10067337
	Portal vein pressure increased (PT)	10064936
	Retinol binding protein decreased (PT)	10048473
	Retrograde portal vein flow (PT)	10067338
	Total bile acids increased (PT)	10064558
	Transaminases abnormal (PT)	10062688
	Transaminases increased (PT)	10054889
	Ultrasound liver abnormal (PT)	10045428
	Urine bilirubin increased (PT)	10050792
	Urobilinogen urine decreased (PT)	10070480

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hepatotoxicity	Urobilinogen urine increased (PT)	10070479
	White nipple sign (PT)	10078438
	X-ray hepatobiliary abnormal (PT)	10056536
	Liver-related coagulation and bleeding disturbances (SMQ)	20000015
	Acquired antithrombin III deficiency (PT)	10074561
	Acquired factor IX deficiency (PT)	10082747
	Acquired factor VIII deficiency (PT)	10082745
	Acquired factor XI deficiency (PT)	10082746
	Acquired protein S deficiency (PT)	10068370
	Anti factor X activity abnormal (PT)	10077670
	Anti factor X activity decreased (PT)	10077674
	Anti factor X activity increased (PT)	10077671
	Antithrombin III decreased (PT)	10049547
	Blood fibrinogen abnormal (PT)	10005518
	Blood fibrinogen decreased (PT)	10005520
	Blood thrombin abnormal (PT)	10005818
	Blood thrombin decreased (PT)	10005820
	Blood thromboplastin abnormal (PT)	10005824
	Blood thromboplastin decreased (PT)	10005826
	Coagulation factor IX level abnormal (PT)	10061770
	Coagulation factor IX level decreased (PT)	10009746
	Coagulation factor V level abnormal (PT)	10061771
	Coagulation factor V level decreased (PT)	10009754
	Coagulation factor VII level abnormal (PT)	10061772
	Coagulation factor VII level decreased (PT)	10009761
	Coagulation factor X level abnormal (PT)	10061774
	Coagulation factor X level decreased (PT)	10009775
	Coagulation factor decreased (PT)	10009736

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hepatotoxicity	Hyperfibrinolysis (PT)	10074737
	Hypocoagulable state (PT)	10020973
	Hypofibrinogenaemia (PT)	10051125
	Hypoprothrombinaemia (PT)	10021085
	Hypothrombinaemia (PT)	10058517
	Hypothromboplastinaemia (PT)	10058518
	International normalised ratio abnormal (PT)	10022592
	International normalised ratio increased (PT)	10022595
	Protein C decreased (PT)	10037005
	Protein S abnormal (PT)	10051736
	Protein S decreased (PT)	10051120
	Prothrombin level abnormal (PT)	10037048
	Prothrombin level decreased (PT)	10037050
	Prothrombin time abnormal (PT)	10037057
	Prothrombin time prolonged (PT)	10037063
	Prothrombin time ratio abnormal (PT)	10061918
	Prothrombin time ratio increased (PT)	10037068
	Thrombin time abnormal (PT)	10051319
	Thrombin time prolonged (PT)	10051390
	Hypersensitivity	Hypersensitivity (SMQ) (broad)
Acquired C1 inhibitor deficiency (PT)		10081035
Acute generalised exanthematous pustulosis (PT)		10048799
Acute respiratory failure (PT)		10001053
Administration related reaction (PT)		10069773
Administration site dermatitis (PT)		10075096
Administration site eczema (PT)		10075099
Administration site hypersensitivity (PT)		10075102

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hypersensitivity	Administration site photosensitivity reaction (PT)	10075961
	Administration site rash (PT)	10071156
	Administration site recall reaction (PT)	10075964
	Administration site urticaria (PT)	10075109
	Administration site vasculitis (PT)	10075969
	Airway remodelling (PT)	10075289
	Allergic bronchitis (PT)	10052613
	Allergic colitis (PT)	10059447
	Allergic cough (PT)	10053779
	Allergic cystitis (PT)	10051394
	Allergic eosinophilia (PT)	10075185
	Allergic gastroenteritis (PT)	10075308
	Allergic hepatitis (PT)	10071198
	Allergic keratitis (PT)	10057380
	Allergic oedema (PT)	10060934
	Allergic otitis externa (PT)	10075072
	Allergic otitis media (PT)	10061557
	Allergic pharyngitis (PT)	10050639
	Allergic reaction to excipient (PT)	10078853
	Allergic respiratory disease (PT)	10063532
	Allergic respiratory symptom (PT)	10063527
	Allergic sinusitis (PT)	10049153
	Allergic stomatitis (PT)	10079554
	Allergic transfusion reaction (PT)	10066173
	Allergy alert test positive (PT)	10075479
	Allergy test positive (PT)	10056352
	Allergy to chemicals (PT)	10061626
	Allergy to fermented products (PT)	10054929

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hypersensitivity	Allergy to immunoglobulin therapy (PT)	10074079
	Allergy to surgical sutures (PT)	10077279
	Allergy to vaccine (PT)	10055048
	Alpha tumour necrosis factor increased (PT)	10059982
	Alveolitis (PT)	10001889
	Anal eczema (PT)	10078682
	Anaphylactic reaction (PT)	10002198
	Anaphylactic shock (PT)	10002199
	Anaphylactic transfusion reaction (PT)	10067113
	Anaphylactoid reaction (PT)	10002216
	Anaphylactoid shock (PT)	10063119
	Anaphylaxis treatment (PT)	10002222
	Angioedema (PT)	10002424
	Anti-insulin antibody increased (PT)	10053815
	Anti-insulin antibody positive (PT)	10053814
	Anti-insulin receptor antibody increased (PT)	10068226
	Anti-insulin receptor antibody positive (PT)	10068225
	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis (PT)	10050894
	Antiallergic therapy (PT)	10064059
	Antibody test abnormal (PT)	10061425
	Antibody test positive (PT)	10061427
	Antiendomysial antibody positive (PT)	10065514
	Application site dermatitis (PT)	10003036
	Application site eczema (PT)	10050099
	Application site hypersensitivity (PT)	10063683
	Application site photosensitivity reaction (PT)	10058730
	Application site rash (PT)	10003054
	Application site recall reaction (PT)	10076024

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hypersensitivity	Application site urticaria (PT)	10050104
	Application site vasculitis (PT)	10076027
	Arthritis allergic (PT)	10061430
	Aspirin-exacerbated respiratory disease (PT)	10075084
	Asthma (PT)	10003553
	Asthma late onset (PT)	10003559
	Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (PT)	10077005
	Asthmatic crisis (PT)	10064823
	Atopic cough (PT)	10081492
	Atopy (PT)	10003645
	Auricular swelling (PT)	10003800
	Blepharitis allergic (PT)	10005149
	Blister (PT)	10005191
	Blister rupture (PT)	10073385
	Blood immunoglobulin A abnormal (PT)	10005584
	Blood immunoglobulin A increased (PT)	10005586
	Blood immunoglobulin D increased (PT)	10063244
	Blood immunoglobulin E abnormal (PT)	10005589
	Blood immunoglobulin E increased (PT)	10005591
	Blood immunoglobulin G abnormal (PT)	10005594
	Blood immunoglobulin G increased (PT)	10005596
	Blood immunoglobulin M abnormal (PT)	10005599
	Blood immunoglobulin M increased (PT)	10005601
	Bromoderma (PT)	10006404
	Bronchial hyperreactivity (PT)	10066091
	Bronchial oedema (PT)	10056695
	Bronchospasm (PT)	10006482
	Bullous haemorrhagic dermatosis (PT)	10083809

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hypersensitivity	Bullous impetigo (PT)	10006563
	Caffeine allergy (PT)	10074895
	Capillaritis (PT)	10068406
	Catheter site dermatitis (PT)	10073992
	Catheter site eczema (PT)	10073995
	Catheter site hypersensitivity (PT)	10073998
	Catheter site rash (PT)	10052271
	Catheter site urticaria (PT)	10052272
	Catheter site vasculitis (PT)	10074014
	Charcot-Leyden crystals (PT)	10008413
	Cheilitis (PT)	10008417
	Childhood asthma (PT)	10081274
	Choking (PT)	10008589
	Choking sensation (PT)	10008590
	Chronic eosinophilic rhinosinusitis (PT)	10071399
	Chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis (PT)	10071380
	Circulatory collapse (PT)	10009192
	Circumoral oedema (PT)	10052250
	Circumoral swelling (PT)	10081703
	Complement factor C1 decreased (PT)	10051552
	Complement factor C2 decreased (PT)	10051555
	Complement factor C3 decreased (PT)	10050981
	Complement factor C4 decreased (PT)	10050983
	Complement factor decreased (PT)	10061048
	Conjunctival oedema (PT)	10010726
	Conjunctivitis (PT)	10010741
	Conjunctivitis allergic (PT)	10010744
	Contact stomatitis (PT)	10067510

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hypersensitivity	Contrast media allergy (PT)	10066973
	Contrast media reaction (PT)	10010836
	Corneal exfoliation (PT)	10064489
	Corneal oedema (PT)	10011033
	Cough variant asthma (PT)	10063076
	Cutaneous vasculitis (PT)	10011686
	Cytokine release syndrome (PT)	10052015
	Cytokine storm (PT)	10050685
	Dennie-Morgan fold (PT)	10062918
	Dermatitis (PT)	10012431
	Dermatitis acneiform (PT)	10012432
	Dermatitis allergic (PT)	10012434
	Dermatitis atopic (PT)	10012438
	Dermatitis bullous (PT)	10012441
	Dermatitis contact (PT)	10012442
	Dermatitis exfoliative (PT)	10012455
	Dermatitis exfoliative generalised (PT)	10012456
	Dermatitis herpetiformis (PT)	10012468
	Dermatitis infected (PT)	10012470
	Dermatitis psoriasiform (PT)	10058675
	Device allergy (PT)	10072867
	Dialysis membrane reaction (PT)	10076665
	Distributive shock (PT)	10070559
	Documented hypersensitivity to administered product (PT)	10076470
	Drug eruption (PT)	10013687
	Drug hypersensitivity (PT)	10013700
	Drug provocation test (PT)	10074350
	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (PT)	10073508

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hypersensitivity	Ear swelling (PT)	10014025
	Eczema (PT)	10014184
	Eczema infantile (PT)	10014198
	Eczema nummular (PT)	10014201
	Eczema vaccinatum (PT)	10066042
	Eczema vesicular (PT)	10058681
	Eczema weeping (PT)	10055182
	Encephalitis allergic (PT)	10056387
	Encephalopathy allergic (PT)	10014627
	Eosinophil count abnormal (PT)	10061125
	Eosinophil count increased (PT)	10014945
	Eosinophil percentage abnormal (PT)	10058133
	Eosinophil percentage increased (PT)	10052222
	Eosinophilia (PT)	10014950
	Eosinophilia myalgia syndrome (PT)	10014952
	Eosinophilic bronchitis (PT)	10065563
	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (PT)	10078117
	Eosinophilic oesophagitis (PT)	10064212
	Eosinophilic pneumonia (PT)	10014962
	Eosinophilic pneumonia acute (PT)	10052832
	Eosinophilic pneumonia chronic (PT)	10052833
	Epidermal necrosis (PT)	10059284
	Epidermolysis (PT)	10053177
	Epidermolysis bullosa (PT)	10014989
	Epiglottic oedema (PT)	10015029
	Erythema (PT)	10015150
	Erythema multiforme (PT)	10015218
	Erythema nodosum (PT)	10015226

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hypersensitivity	Exfoliative rash (PT)	10064579
	Eye allergy (PT)	10015907
	Eye oedema (PT)	10052139
	Eye swelling (PT)	10015967
	Eyelid oedema (PT)	10015993
	Face oedema (PT)	10016029
	Fixed eruption (PT)	10016741
	Flushing (PT)	10016825
	Gastrointestinal oedema (PT)	10058061
	Generalised oedema (PT)	10018092
	Genital rash (PT)	10018175
	Genital swelling (PT)	10067639
	Giant papillary conjunctivitis (PT)	10018258
	Gingival oedema (PT)	10049305
	Gingival swelling (PT)	10018291
	Gleich's syndrome (PT)	10066837
	HLA marker study positive (PT)	10067937
	Haemolytic transfusion reaction (PT)	10067122
	Haemorrhagic urticaria (PT)	10059499
	Hand dermatitis (PT)	10058898
	Henoch-Schonlein purpura (PT)	10019617
	Henoch-Schonlein purpura nephritis (PT)	10069440
	Heparin-induced thrombocytopenia (PT)	10062506
	Hereditary angioedema (PT)	10019860
	Hereditary angioedema with C1 esterase inhibitor deficiency (PT)	10080955
	Human anti-hamster antibody increased (PT)	10082107
	Human anti-hamster antibody positive (PT)	10082109
	Hypersensitivity (PT)	10020751

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hypersensitivity	Hypersensitivity myocarditis (PT)	10081004
	Hypersensitivity pneumonitis (PT)	10081988
	Hypersensitivity vasculitis (PT)	10020764
	Idiopathic urticaria (PT)	10021247
	Immediate post-injection reaction (PT)	10067142
	Immune complex level increased (PT)	10064650
	Immune thrombocytopenia (PT)	10083842
	Immune tolerance induction (PT)	10070581
	Immunoglobulins abnormal (PT)	10021497
	Immunoglobulins increased (PT)	10021500
	Immunology test abnormal (PT)	10061214
	Implant site dermatitis (PT)	10063855
	Implant site hypersensitivity (PT)	10063858
	Implant site photosensitivity (PT)	10073415
	Implant site rash (PT)	10063786
	Implant site urticaria (PT)	10063787
	Incision site dermatitis (PT)	10073168
	Incision site rash (PT)	10073411
	Infusion related hypersensitivity reaction (PT)	10082742
	Infusion related reaction (PT)	10051792
	Infusion site dermatitis (PT)	10065458
	Infusion site eczema (PT)	10074850
	Infusion site hypersensitivity (PT)	10065471
	Infusion site photosensitivity reaction (PT)	10065486
Infusion site rash (PT)	10059830	
Infusion site recall reaction (PT)	10076085	
Infusion site urticaria (PT)	10065490	
Infusion site vasculitis (PT)	10074851	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hypersensitivity	Injection related reaction (PT)	10071152
	Injection site dermatitis (PT)	10022056
	Injection site eczema (PT)	10066221
	Injection site hypersensitivity (PT)	10022071
	Injection site panniculitis (PT)	10083040
	Injection site photosensitivity reaction (PT)	10053396
	Injection site rash (PT)	10022094
	Injection site recall reaction (PT)	10066797
	Injection site urticaria (PT)	10022107
	Injection site vasculitis (PT)	10067995
	Instillation site hypersensitivity (PT)	10073612
	Instillation site rash (PT)	10073622
	Instillation site urticaria (PT)	10073627
	Interstitial granulomatous dermatitis (PT)	10067972
	Interstitial lung disease (PT)	10022611
	Intestinal angioedema (PT)	10076229
	Iodine allergy (PT)	10052098
	Kaposi's varicelliform eruption (PT)	10051891
	Kounis syndrome (PT)	10069167
	Laryngeal dyspnoea (PT)	10052390
	Laryngeal obstruction (PT)	10059639
	Laryngeal oedema (PT)	10023845
	Laryngitis allergic (PT)	10064866
	Laryngospasm (PT)	10023891
	Laryngotracheal oedema (PT)	10023893
	Leukotriene increased (PT)	10064663
	Limbal swelling (PT)	10070492
	Lip exfoliation (PT)	10064482

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hypersensitivity	Lip oedema (PT)	10024558
	Lip swelling (PT)	10024570
	Localised oedema (PT)	10048961
	Macrophage inflammatory protein-1 alpha increased (PT)	10083049
	Mast cell degranulation present (PT)	10076606
	Mechanical urticaria (PT)	10068773
	Medical device site dermatitis (PT)	10075572
	Medical device site eczema (PT)	10075575
	Medical device site hypersensitivity (PT)	10075579
	Medical device site photosensitivity reaction (PT)	10076137
	Medical device site rash (PT)	10075585
	Medical device site recall reaction (PT)	10076140
	Medical device site urticaria (PT)	10075588
	Mesenteric panniculitis (PT)	10063031
	Monocyte chemotactic protein-2 increased (PT)	10083043
	Mouth swelling (PT)	10075203
	Mouth ulceration (PT)	10028034
	Mucocutaneous rash (PT)	10056671
	Mucocutaneous ulceration (PT)	10028084
	Mucosa vesicle (PT)	10028103
	Mucosal erosion (PT)	10061297
	Mucosal exfoliation (PT)	10064486
	Mucosal necrosis (PT)	10067993
	Mucosal ulceration (PT)	10028124
	Multiple allergies (PT)	10028164
	Nasal crease (PT)	10078581
	Necrotising panniculitis (PT)	10062579
	Nephritis allergic (PT)	10029120

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hypersensitivity	Neurodermatitis (PT)	10029263
	Neutralising antibodies positive (PT)	10064980
	Nikolsky's sign (PT)	10029415
	Nodular rash (PT)	10075807
	Non-neutralising antibodies positive (PT)	10064982
	Noninfective conjunctivitis (PT)	10074701
	Nutritional supplement allergy (PT)	10084049
	Occupational asthma (PT)	10070836
	Occupational dermatitis (PT)	10030012
	Oculomucocutaneous syndrome (PT)	10030081
	Oculorespiratory syndrome (PT)	10067317
	Oedema mouth (PT)	10030110
	Oedema mucosal (PT)	10030111
	Oral allergy syndrome (PT)	10068355
	Oral mucosal exfoliation (PT)	10064487
	Orbital oedema (PT)	10031051
	Oropharyngeal blistering (PT)	10067950
	Oropharyngeal oedema (PT)	10078783
	Oropharyngeal spasm (PT)	10031111
	Oropharyngeal swelling (PT)	10031118
	Palatal oedema (PT)	10056998
	Palatal swelling (PT)	10074403
	Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis (PT)	10068809
	Palpable purpura (PT)	10056872
	Panniculitis (PT)	10033675
	Pathergy reaction (PT)	10074332
	Penile exfoliation (PT)	10064485
	Penile oedema (PT)	10066774

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hypersensitivity	Penile rash (PT)	10082571
	Penile swelling (PT)	10034319
	Perineal rash (PT)	10075364
	Perioral dermatitis (PT)	10034541
	Periorbital oedema (PT)	10034545
	Periorbital swelling (PT)	10056647
	Perivascular dermatitis (PT)	10064986
	Pharyngeal oedema (PT)	10034829
	Pharyngeal swelling (PT)	10082270
	Photosensitivity reaction (PT)	10034972
	Pneumonitis (PT)	10035742
	Procedural shock (PT)	10080894
	Prurigo (PT)	10037083
	Pruritus (PT)	10037087
	Pruritus allergic (PT)	10063438
	Pulmonary eosinophilia (PT)	10037382
	Radioallergosorbent test positive (PT)	10037789
	Rash (PT)	10037844
	Rash erythematous (PT)	10037855
	Rash follicular (PT)	10037857
	Rash macular (PT)	10037867
	Rash maculo-papular (PT)	10037868
	Rash maculovesicular (PT)	10050004
	Rash morbilliform (PT)	10037870
	Rash neonatal (PT)	10037871
	Rash papulosquamous (PT)	10037879
	Rash pruritic (PT)	10037884
	Rash pustular (PT)	10037888

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hypersensitivity	Rash rubelliform (PT)	10057984
	Rash scarlatiniform (PT)	10037890
	Rash vesicular (PT)	10037898
	Reaction to azo-dyes (PT)	10037973
	Reaction to colouring (PT)	10037974
	Reaction to excipient (PT)	10079925
	Reaction to food additive (PT)	10037977
	Reaction to preservatives (PT)	10064788
	Reactive airways dysfunction syndrome (PT)	10070832
	Red man syndrome (PT)	10038192
	Respiratory arrest (PT)	10038669
	Respiratory distress (PT)	10038687
	Respiratory failure (PT)	10038695
	Respiratory tract oedema (PT)	10070774
	Reversible airways obstruction (PT)	10062109
	Rhinitis allergic (PT)	10039085
	Rhinitis perennial (PT)	10039094
	SJS-TEN overlap (PT)	10083164
	Scleral oedema (PT)	10057431
	Scleritis allergic (PT)	10051126
	Scrotal dermatitis (PT)	10083260
	Scrotal exfoliation (PT)	10081178
	Scrotal oedema (PT)	10039755
	Scrotal swelling (PT)	10039759
	Seasonal allergy (PT)	10048908
	Septal panniculitis (PT)	10056876
	Serum sickness (PT)	10040400
	Serum sickness-like reaction (PT)	10040402

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hypersensitivity	Shock (PT)	10040560
	Shock symptom (PT)	10040581
	Skin erosion (PT)	10040840
	Skin exfoliation (PT)	10040844
	Skin necrosis (PT)	10040893
	Skin oedema (PT)	10058679
	Skin reaction (PT)	10040914
	Skin swelling (PT)	10053262
	Skin test positive (PT)	10040934
	Sneezing (PT)	10041232
	Solar urticaria (PT)	10041307
	Solvent sensitivity (PT)	10041316
	Status asthmaticus (PT)	10041961
	Stevens-Johnson syndrome (PT)	10042033
	Stoma site hypersensitivity (PT)	10074509
	Stoma site rash (PT)	10059071
	Stomatitis (PT)	10042128
	Streptokinase antibody increased (PT)	10053797
	Stridor (PT)	10042241
	Suffocation feeling (PT)	10042444
	Sunscreen sensitivity (PT)	10083629
	Swelling face (PT)	10042682
	Swelling of eyelid (PT)	10042690
	Swollen tongue (PT)	10042727
	Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (PT)	10078325
	Therapeutic product cross-reactivity (PT)	10079645
	Throat tightness (PT)	10043528
	Tongue exfoliation (PT)	10064488

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Hypersensitivity				Tongue oedema (PT)	10043967
				Toxic epidermal necrolysis (PT)	10044223
				Toxic skin eruption (PT)	10057970
				Tracheal obstruction (PT)	10044291
				Tracheal oedema (PT)	10044296
				Tracheostomy (PT)	10044320
				Transplantation associated food allergy (PT)	10075008
				Type I hypersensitivity (PT)	10045240
				Type II hypersensitivity (PT)	10054000
				Type III immune complex mediated reaction (PT)	10053614
				Type IV hypersensitivity reaction (PT)	10053613
				Upper airway obstruction (PT)	10067775
				Urticaria (PT)	10046735
				Urticaria cholinergic (PT)	10046740
				Urticaria chronic (PT)	10052568
				Urticaria contact (PT)	10046742
				Urticaria papular (PT)	10046750
				Urticaria physical (PT)	10046751
				Urticaria pigmentosa (PT)	10046752
				Urticaria vesiculosa (PT)	10046755
				Urticular dermatitis (PT)	10082290
				Urticular vasculitis (PT)	10048820
				Vaccination site dermatitis (PT)	10069477
				Vaccination site eczema (PT)	10076161
				Vaccination site exfoliation (PT)	10069489
				Vaccination site hypersensitivity (PT)	10068880
				Vaccination site photosensitivity reaction (PT)	10076186
				Vaccination site rash (PT)	10069482

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Hypersensitivity	Vaccination site recall reaction (PT)	10076188
	Vaccination site urticaria (PT)	10069622
	Vaccination site vasculitis (PT)	10076191
	Vaccination site vesicles (PT)	10069623
	Vaginal oedema (PT)	10063818
	Vaginal ulceration (PT)	10046943
	Vasculitic rash (PT)	10047111
	Vernal keratoconjunctivitis (PT)	10081000
	Vessel puncture site rash (PT)	10077117
	Vessel puncture site vesicles (PT)	10077813
	Visceral oedema (PT)	10065768
	Vulval eczema (PT)	10066273
	Vulval oedema (PT)	10047763
	Vulval ulceration (PT)	10047768
	Vulvovaginal exfoliation (PT)	10083435
	Vulvovaginal rash (PT)	10071588
	Vulvovaginal swelling (PT)	10071211
	Vulvovaginal ulceration (PT)	10050181
	Vulvovaginitis allergic (PT)	10080783
	Wheezing (PT)	10047924
Intracranial haemorrhage	Haemorrhagic central nervous system vascular conditions (SMQ)	20000064
	Basal ganglia haematoma (PT)	10077031
	Basal ganglia haemorrhage (PT)	10067057
	Basal ganglia stroke (PT)	10071043
	Basilar artery perforation (PT)	10075736
	Brain stem haematoma (PT)	10073230
	Brain stem haemorrhage (PT)	10006145

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events	MedDRA code
	Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	
Intracranial haemorrhage	Brain stem microhaemorrhage (PT)	10071205
	Brain stem stroke (PT)	10068644
	Carotid aneurysm rupture (PT)	10051328
	Carotid artery perforation (PT)	10075728
	Central nervous system haemorrhage (PT)	10072043
	Cerebellar haematoma (PT)	10061038
	Cerebellar haemorrhage (PT)	10008030
	Cerebellar microhaemorrhage (PT)	10071206
	Cerebellar stroke (PT)	10079062
	Cerebral aneurysm perforation (PT)	10075394
	Cerebral aneurysm ruptured syphilitic (PT)	10008076
	Cerebral arteriovenous malformation haemorrhagic (PT)	10008086
	Cerebral artery perforation (PT)	10075734
	Cerebral cyst haemorrhage (PT)	10082099
	Cerebral haematoma (PT)	10053942
	Cerebral haemorrhage (PT)	10008111
	Cerebral haemorrhage foetal (PT)	10050157
	Cerebral haemorrhage neonatal (PT)	10008112
	Cerebral microhaemorrhage (PT)	10067277
	Cerebrovascular accident (PT)	10008190
	Cerebrovascular disorder (PT)	10008196
	Epidural haemorrhage (PT)	10073681
	Extra-axial haemorrhage (PT)	10078254
	Extradural haematoma (PT)	10015769
	Extradural haematoma evacuation (PT)	10082797
	Extracerebral cerebral haematoma (PT)	10080347
	Foville syndrome (PT)	10082594
	Haemorrhage intracranial (PT)	10018985

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events		MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	
	Sublevel 1		
		Sublevel 2	
		Sublevel 3	
		Sublevel 4	
Intracranial haemorrhage	Haemorrhagic cerebral infarction (PT)		10019005
	Haemorrhagic stroke (PT)		10019016
	Haemorrhagic transformation stroke (PT)		10055677
	Intracerebral haematoma evacuation (PT)		10062025
	Intracranial haematoma (PT)		10059491
	Intracranial tumour haemorrhage (PT)		10022775
	Intraventricular haemorrhage (PT)		10022840
	Intraventricular haemorrhage neonatal (PT)		10022841
	Meningorrhagia (PT)		10052593
	Perinatal stroke (PT)		10073945
	Periventricular haemorrhage neonatal (PT)		10076706
	Pituitary apoplexy (PT)		10056447
	Pituitary haemorrhage (PT)		10049760
	Putamen haemorrhage (PT)		10058940
	Ruptured cerebral aneurysm (PT)		10039330
	Spinal cord haematoma (PT)		10076051
	Spinal cord haemorrhage (PT)		10048992
	Spinal epidural haematoma (PT)		10050162
	Spinal epidural haemorrhage (PT)		10049236
	Spinal stroke (PT)		10082031
	Spinal subarachnoid haemorrhage (PT)		10073564
	Spinal subdural haematoma (PT)		10050164
	Spinal subdural haemorrhage (PT)		10073563
	Stroke in evolution (PT)		10059613
	Subarachnoid haematoma (PT)		10076701
	Subarachnoid haemorrhage (PT)		10042316
	Subarachnoid haemorrhage neonatal (PT)		10042317
	Subdural haematoma (PT)		10042361

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events		MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	
	Sublevel 3		
	Sublevel 4		
Intracranial haemorrhage	Subdural haematoma evacuation (PT)		10042363
	Subdural haemorrhage (PT)		10042364
	Subdural haemorrhage neonatal (PT)		10042365
	Thalamus haemorrhage (PT)		10058939
	Vertebral artery perforation (PT)		10075735
	Vertebrobasilar stroke (PT)		10082484
Late renal toxicity	Acute renal failure (SMQ) (broad)		20000003
	Acute kidney injury (PT)		10069339
	Acute phosphate nephropathy (PT)		10069688
	Albuminuria (PT)		10001580
	Anuria (PT)		10002847
	Azotaemia (PT)		10003885
	Blood creatinine abnormal (PT)		10005481
	Blood creatinine increased (PT)		10005483
	Blood urea abnormal (PT)		10005846
	Blood urea increased (PT)		10005851
	Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased (PT)		10050760
	Continuous haemodiafiltration (PT)		10066338
	Creatinine renal clearance abnormal (PT)		10068447
	Creatinine renal clearance decreased (PT)		10011372
	Creatinine urine abnormal (PT)		10071021
	Creatinine urine decreased (PT)		10055003
	Crystal nephropathy (PT)		10071503
	Dialysis (PT)		10061105
	Foetal renal impairment (PT)		10078987
	Fractional excretion of sodium (PT)		10075142
	Glomerular filtration rate abnormal (PT)		10018356

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events		MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	
	Sublevel 3		
	Sublevel 4		
Late renal toxicity	Glomerular filtration rate decreased (PT)		10018358
	Haemodialysis (PT)		10018875
	Haemofiltration (PT)		10053090
	Hypercreatininaemia (PT)		10062747
	Hyponatriuria (PT)		10077515
	Intradialytic parenteral nutrition (PT)		10074739
	Kidney injury molecule-1 (PT)		10069022
	Neonatal anuria (PT)		10049778
	Nephritis (PT)		10029117
	Nephropathy toxic (PT)		10029155
	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin increased (PT)		10082703
	Oedema due to renal disease (PT)		10049630
	Oliguria (PT)		10030302
	Peritoneal dialysis (PT)		10034660
	Prerenal failure (PT)		10072370
	Protein urine present (PT)		10053123
	Proteinuria (PT)		10037032
	Renal failure (PT)		10038435
	Renal failure neonatal (PT)		10038447
	Renal function test abnormal (PT)		10061480
	Renal impairment (PT)		10062237
	Renal impairment neonatal (PT)		10049776
	Renal transplant (PT)		10038533
	Renal tubular disorder (PT)		10038537
	Renal tubular dysfunction (PT)		10050335
	Renal tubular injury (PT)		10078933
	Renal tubular necrosis (PT)		10038540
	Subacute kidney injury (PT)		10081980

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Late renal toxicity	Tubulointerstitial nephritis (PT) Urea renal clearance decreased (PT) Urine output decreased (PT)	10048302 10046358 10059895
Medication error	Medication errors (SMQ) (broad) Accidental device ingestion (PT) Accidental device ingestion by a child (PT) Accidental exposure to product (PT) Accidental exposure to product by child (PT) Accidental exposure to product packaging (PT) Accidental exposure to product packaging by child (PT) Accidental overdose (PT) Accidental poisoning (PT) Accidental underdose (PT) Accidental use of placebo (PT) Booster dose missed (PT) Circumstance or information capable of leading to device use error (PT) Circumstance or information capable of leading to medication error (PT) Contraindicated device used (PT) Contraindicated product administered (PT) Contraindicated product prescribed (PT) Contraindication to medical treatment (PT) Contraindication to vaccination (PT) Deprescribing error (PT) Device adhesion issue (PT) Device connection issue (PT) Device difficult to use (PT) Device dispensing error (PT)	20000224 10072950 10072951 10073317 10073318 10077659 10077660 10000381 10000383 10074904 10073758 10073205 10074266 10064385 10077678 10078504 10081744 10010833 10010835 10081029 10069216 10065066 10069853 10080357

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Medication error	Device infusion issue (PT)	10070617
	Device maintenance issue (PT)	10083515
	Device malfunction (PT)	10063829
	Device monitoring procedure not performed (PT)	10077720
	Device placement issue (PT)	10083995
	Device programming error (PT)	10080718
	Device use confusion (PT)	10083151
	Device use error (PT)	10072878
	Device use issue (PT)	10077812
	Device-device incompatibility (PT)	10069845
	Discontinued product administered (PT)	10078505
	Documented hypersensitivity to administered product (PT)	10076470
	Dose calculation error (PT)	10076874
	Drug administered in wrong device (PT)	10070470
	Drug delivery system issue (PT)	10074961
	Drug delivery system malfunction (PT)	10068383
	Drug dispensed to wrong patient (PT)	10065634
	Drug dose omission by device (PT)	10080648
	Drug dose titration not performed (PT)	10074906
	Drug monitoring procedure incorrectly performed (PT)	10075461
	Drug monitoring procedure not performed (PT)	10075462
	Drug titration error (PT)	10074853
	Duplicate therapy error (PT)	10080422
	Expired device used (PT)	10073594
	Expired product administered (PT)	10074902
	Exposure to contaminated device (PT)	10068515
	Exposure via contaminated device (PT)	10073301
	Exposure via direct contact (PT)	10071411

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Medication error	Exposure via eye contact (PT)	10073336
	Exposure via ingestion (PT)	10073302
	Exposure via inhalation (PT)	10073303
	Exposure via partner (PT)	10071412
	Exposure via skin contact (PT)	10071430
	Exposure via unknown route (PT)	10078762
	Extra dose administered (PT)	10064366
	Failure of child resistant product closure (PT)	10084008
	Failure to suspend medication (PT)	10080933
	Inadequate aseptic technique in use of product (PT)	10072608
	Inappropriate schedule of product administration (PT)	10081572
	Incomplete course of vaccination (PT)	10072103
	Incorrect disposal of product (PT)	10078390
	Incorrect dosage administered (PT)	10073768
	Incorrect dose administered (PT)	10064355
	Incorrect dose administered by device (PT)	10068945
	Incorrect dose administered by product (PT)	10080804
	Incorrect drug administration rate (PT)	10064306
	Incorrect product administration duration (PT)	10081581
	Incorrect product dosage form administered (PT)	10081574
	Incorrect product formulation administered (PT)	10074946
	Incorrect route of product administration (PT)	10081202
	Injury associated with device (PT)	10069803
	Intercepted accidental exposure to product by child (PT)	10079333
	Intercepted medication error (PT)	10064382
	Intercepted product administration error (PT)	10081573
	Intercepted product dispensing error (PT)	10081742
Intercepted product monitoring error (PT)	10079334	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Medication error	Intercepted product preparation error (PT)	10079213
	Intercepted product prescribing error (PT)	10081743
	Intercepted product selection error (PT)	10076544
	Intercepted product storage error (PT)	10079212
	Intercepted wrong patient selected (PT)	10065645
	Interchange of vaccine products (PT)	10070574
	Labelled drug-disease interaction issue (PT)	10084720
	Labelled drug-disease interaction medication error (PT)	10064381
	Labelled drug-drug interaction issue (PT)	10084721
	Labelled drug-drug interaction medication error (PT)	10064373
	Labelled drug-food interaction issue (PT)	10084722
	Labelled drug-food interaction medication error (PT)	10064374
	Lack of administration site rotation (PT)	10076087
	Lack of application site rotation (PT)	10076088
	Lack of infusion site rotation (PT)	10076089
	Lack of injection site rotation (PT)	10073752
	Lack of vaccination site rotation (PT)	10076090
	Medical device monitoring error (PT)	10077672
	Medication error (PT)	10027091
	Multiple use of single-use product (PT)	10072342
	Needle issue (PT)	10069217
	Occupational exposure to product (PT)	10073311
	Occupational exposure to radiation (PT)	10030020
	Out of specification product use (PT)	10083420
	Overdose (PT)	10033295
	Paravenous drug administration (PT)	10075353
	Poor quality device used (PT)	10078668
	Poor quality product administered (PT)	10081478

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Medication error	Prescribed overdose (PT)	10051076
	Prescribed underdose (PT)	10073085
	Product adhesion issue (PT)	10069889
	Product administered at inappropriate site (PT)	10080753
	Product administered by wrong person (PT)	10084371
	Product administered to patient of inappropriate age (PT)	10081578
	Product administration error (PT)	10081576
	Product administration interrupted (PT)	10081479
	Product appearance confusion (PT)	10080000
	Product barcode issue (PT)	10069269
	Product commingling (PT)	10069297
	Product communication issue (PT)	10080099
	Product compounding quality issue (PT)	10069329
	Product confusion (PT)	10082712
	Product delivery mechanism issue (PT)	10084427
	Product design confusion (PT)	10080827
	Product dispensing error (PT)	10080359
	Product dispensing issue (PT)	10081771
	Product dosage form confusion (PT)	10071587
	Product dosage form issue (PT)	10069232
	Product dose omission in error (PT)	10084404
	Product dose omission issue (PT)	10084406
	Product identification number issue (PT)	10069267
	Product label confusion (PT)	10069273
	Product label issue (PT)	10069289
	Product label on wrong product (PT)	10069268
	Product lot number issue (PT)	10069266
	Product monitoring error (PT)	10081575

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Medication error	Product name confusion (PT)	10069332
	Product packaging confusion (PT)	10074776
	Product packaging difficult to open (PT)	10079403
	Product packaging issue (PT)	10069405
	Product preparation error (PT)	10076869
	Product preparation issue (PT)	10081301
	Product prescribing error (PT)	10081770
	Product prescribing issue (PT)	10080459
	Product reconstitution quality issue (PT)	10079007
	Product selection error (PT)	10076542
	Product storage error (PT)	10079843
	Product substitution error (PT)	10078984
	Product use complaint (PT)	10079400
	Product use in unapproved indication (PT)	10076476
	Product use in unapproved therapeutic environment (PT)	10081216
	Product use issue (PT)	10076309
	Radiation overdose (PT)	10068518
	Radiation underdose (PT)	10068519
	Recalled product administered (PT)	10081540
	Single component of a two-component product administered (PT)	10080977
	Syringe issue (PT)	10069218
	Therapeutic drug monitoring analysis incorrectly performed (PT)	10073703
	Therapeutic drug monitoring analysis not performed (PT)	10073702
	Transcription medication error (PT)	10076245
	Transfusion with incompatible blood (PT)	10044360
	Underdose (PT)	10057362
	Unintentional medical device removal (PT)	10072931
	Unintentional use for unapproved indication (PT)	10076589

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Medication error	Vaccination error (PT)	10063972
	Wrong device used (PT)	10070468
	Wrong dosage form (PT)	10080302
	Wrong dosage formulation (PT)	10080975
	Wrong dose (PT)	10080304
	Wrong drug (PT)	10080306
	Wrong patient (PT)	10084399
	Wrong patient received product (PT)	10081577
	Wrong product administered (PT)	10081579
	Wrong product procured (PT)	10080974
	Wrong product stored (PT)	10080001
	Wrong rate (PT)	10080934
	Wrong route (PT)	10084398
	Wrong schedule (PT)	10080303
	Wrong strength (PT)	10080305
	Wrong technique in device usage process (PT)	10077040
Wrong technique in product usage process (PT)	10076573	
Myelosuppression	Haematopoietic cytopenias (SMQ) (broad)	20000027
	Haematopoietic cytopenias affecting more than one type of blood cell (SMQ) (broad)	20000028
	Aplastic anaemia (PT)	10002967
	Aspiration bone marrow abnormal (PT)	10003506
	Autoimmune aplastic anaemia (PT)	10071576
	Bicytopenia (PT)	10058956
	Biopsy bone marrow abnormal (PT)	10004738
	Blood count abnormal (PT)	10064198
	Blood disorder (PT)	10061590
	Bone marrow disorder (PT)	10061729

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Myelosuppression	Bone marrow failure (PT)	10065553
	Bone marrow infiltration (PT)	10075173
	Bone marrow myelogram abnormal (PT)	10057528
	Bone marrow necrosis (PT)	10058822
	Congenital aplastic anaemia (PT)	10053138
	Cytopenia (PT)	10066274
	Febrile bone marrow aplasia (PT)	10053213
	Full blood count decreased (PT)	10017413
	Gelatinous transformation of the bone marrow (PT)	10078097
	Haematotoxicity (PT)	10061188
	Immune-mediated cytopenia (PT)	10084828
	Myelodysplastic syndrome (PT)	10028533
	Myelodysplastic syndrome transformation (PT)	10067387
	Myelofibrosis (PT)	10028537
	Myeloid metaplasia (PT)	10028561
	Myelosuppression (PT)	10028584
	Pancytopenia (PT)	10033661
	Panmyelopathy (PT)	10050026
	Plasmablast count decreased (PT)	10058774
	Primary myelofibrosis (PT)	10077161
	Scan bone marrow abnormal (PT)	10053504
	Haematopoietic erythropenia (SMQ) (broad)	20000029
	Anaemia (PT)	10002034
	Anaemia macrocytic (PT)	10002064
	Anaemia neonatal (PT)	10002068
	Aplasia pure red cell (PT)	10002965
	Aplastic anaemia (PT)	10002967
	Erythroblast count abnormal (PT)	10058508

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Myelosuppression	Erythroblast count decreased (PT)	10058505
	Erythroid maturation arrest (PT)	10015279
	Erythropenia (PT)	10015287
	Erythropoiesis abnormal (PT)	10049467
	Foetal anaemia (PT)	10077577
	Haematocrit abnormal (PT)	10049221
	Haematocrit decreased (PT)	10018838
	Haemoglobin abnormal (PT)	10018879
	Haemoglobin decreased (PT)	10018884
	Hypoplastic anaemia (PT)	10021074
	Leukoerythroblastic anaemia (PT)	10053199
	Microcytic anaemia (PT)	10027538
	Normochromic anaemia (PT)	10029782
	Normochromic normocytic anaemia (PT)	10029783
	Normocytic anaemia (PT)	10029784
	Proerythroblast count abnormal (PT)	10060227
	Proerythroblast count decreased (PT)	10060229
	Red blood cell count abnormal (PT)	10038151
	Red blood cell count decreased (PT)	10038153
	Reticulocyte count abnormal (PT)	10038788
	Reticulocyte count decreased (PT)	10038790
	Reticulocyte percentage decreased (PT)	10059921
	Reticulocytopenia (PT)	10038795
	Haematopoietic leukopenia (SMQ) (broad)	20000030
	Agranulocytosis (PT)	10001507
	B-lymphocyte abnormalities (PT)	10053775
	B-lymphocyte count abnormal (PT)	10078589
B-lymphocyte count decreased (PT)	10051313	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Myelosuppression	Band neutrophil count decreased (PT)	10057950
	Band neutrophil percentage decreased (PT)	10059130
	Basophil count abnormal (PT)	10060978
	Basophil count decreased (PT)	10004167
	Basophil percentage decreased (PT)	10052219
	Basophilopenia (PT)	10075813
	Cyclic neutropenia (PT)	10053176
	Differential white blood cell count abnormal (PT)	10012785
	Eosinopenia (PT)	10014940
	Eosinophil count abnormal (PT)	10061125
	Eosinophil count decreased (PT)	10014943
	Eosinophil percentage decreased (PT)	10052221
	Febrile neutropenia (PT)	10016288
	Full blood count abnormal (PT)	10017412
	Granulocyte count decreased (PT)	10018681
	Granulocytes abnormal (PT)	10018685
	Granulocytes maturation arrest (PT)	10050443
	Granulocytopenia (PT)	10018687
	Granulocytopenia neonatal (PT)	10018688
	Idiopathic neutropenia (PT)	10051645
	Leukopenia (PT)	10024384
	Leukopenia neonatal (PT)	10050504
	Lymphocyte count abnormal (PT)	10025252
	Lymphocyte count decreased (PT)	10025256
	Lymphocyte percentage abnormal (PT)	10063337
	Lymphocyte percentage decreased (PT)	10052231
	Lymphocytopenia neonatal (PT)	10025279
Lymphopenia (PT)	10025327	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events		MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	
	Sublevel 3		
	Sublevel 4		
Myelosuppression	Metamyelocyte count decreased (PT)		10050984
	Monoblast count decreased (PT)		10058772
	Monocyte count abnormal (PT)		10061293
	Monocyte count decreased (PT)		10027878
	Monocyte percentage decreased (PT)		10052229
	Monocytopenia (PT)		10027905
	Mononuclear cell count decreased (PT)		10082036
	Myeloblast count decreased (PT)		10050961
	Myeloblast percentage decreased (PT)		10052225
	Myelocyte count decreased (PT)		10050986
	Myelocyte percentage decreased (PT)		10052227
	Myeloid maturation arrest (PT)		10028560
	Neutropenia (PT)		10029354
	Neutropenia neonatal (PT)		10029358
	Neutropenic infection (PT)		10059482
	Neutropenic sepsis (PT)		10049151
	Neutrophil count abnormal (PT)		10061313
	Neutrophil count decreased (PT)		10029366
	Neutrophil percentage decreased (PT)		10052223
	Plasma cell disorder (PT)		10062081
	Plasma cells absent (PT)		10035230
	Promyelocyte count decreased (PT)		10050987
	Pure white cell aplasia (PT)		10068043
	Radiation leukopenia (PT)		10067354
	T-lymphocyte count abnormal (PT)		10057284
	T-lymphocyte count decreased (PT)		10051318
	White blood cell analysis abnormal (PT)		10073323
	White blood cell count abnormal (PT)		10047940

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Myelosuppression	White blood cell count decreased (PT)	10047942
	White blood cell disorder (PT)	10061414
	Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ) (broad)	20000031
	Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia (PT)	10076747
	Megakaryocytes abnormal (PT)	10027118
	Megakaryocytes decreased (PT)	10027119
	Platelet count abnormal (PT)	10035526
	Platelet count decreased (PT)	10035528
	Platelet disorder (PT)	10035532
	Platelet maturation arrest (PT)	10035537
	Platelet production decreased (PT)	10035540
	Platelet toxicity (PT)	10059440
	Plateletcrit abnormal (PT)	10064785
	Plateletcrit decreased (PT)	10064784
	Thrombocytopenia (PT)	10043554
	Thrombocytopenia neonatal (PT)	10043557
Nausea and Vomiting	Severe nausea and vomiting (NMQ) (narrow)	90000036
	Discoloured vomit (PT)	10079120
	Infantile vomiting (PT)	10075315
	Nausea (PT)	10028813
	Regurgitation (PT)	10067171
	Retching (PT)	10038776
	Vomiting (PT)	10047700
	Vomiting projectile (PT)	10047708
QT prolongation	Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) (broad)	20000001
	Cardiac arrest (PT)	10007515

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
QT prolongation	Cardiac death (PT)	10049993
	Cardiac fibrillation (PT)	10061592
	Cardio-respiratory arrest (PT)	10007617
	Electrocardiogram QT interval abnormal (PT)	10063748
	Electrocardiogram QT prolonged (PT)	10014387
	Electrocardiogram U wave inversion (PT)	10062314
	Electrocardiogram U wave present (PT)	10057913
	Electrocardiogram U-wave abnormality (PT)	10055032
	Electrocardiogram repolarisation abnormality (PT)	10052464
	Long QT syndrome (PT)	10024803
	Long QT syndrome congenital (PT)	10057926
	Loss of consciousness (PT)	10024855
	Sudden cardiac death (PT)	10049418
	Sudden death (PT)	10042434
	Syncope (PT)	10042772
	Torsade de pointes (PT)	10044066
	Ventricular arrhythmia (PT)	10047281
	Ventricular fibrillation (PT)	10047290
	Ventricular flutter (PT)	10047294
	Ventricular tachyarrhythmia (PT)	10065341
Ventricular tachycardia (PT)	10047302	
Radiotoxicity including inadvertent exposure	Radiotoxicity, including occupation exposure and inadvertent exposure (CMQ)	90011545
	Carcinogenicity (PT)	10007269
	Occupational exposure to radiation (PT)	10030020
	Radiation injuries (HLT)	10037759
	Cerebral radiation injury (PT)	10078161

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Radiotoxicity including inadvertent exposure	Cystitis radiation (PT)	10011800
	Delayed effects of radiation (PT)	10012198
	Gastroenteritis radiation (PT)	10017912
	Kyphosis radiation (PT)	10023515
	Nephritis radiation (PT)	10029140
	Osteoradionecrosis (PT)	10067352
	Pharynx radiation injury (PT)	10071734
	Prompt effects of radiation (PT)	10073496
	Pulmonary radiation injury (PT)	10061473
	Radiation alopecia (PT)	10072045
	Radiation alveolitis (PT)	10037754
	Radiation associated cardiac failure (PT)	10076203
	Radiation associated haemorrhage (PT)	10072281
	Radiation associated pain (PT)	10037755
	Radiation castration (PT)	10049045
	Radiation cataract (PT)	10037756
	Radiation corneal injury (PT)	10064713
	Radiation dysphagia (PT)	10059603
	Radiation fibrosis (PT)	10067953
	Radiation fibrosis - lung (PT)	10037758
Radiation hepatitis (PT)	10051015	
Radiation inflammation (PT)	10080826	
Radiation injury (PT)	10037760	
Radiation injury affecting foetus (PT)	10053602	
Radiation larynx injury (PT)	10068571	
Radiation leukopenia (PT)	10067354	
Radiation mastitis (PT)	10072013	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Radiotoxicity including inadvertent exposure	Radiation menopause (PT)	10073976
	Radiation mucositis (PT)	10037763
	Radiation myelopathy (PT)	10037764
	Radiation myocarditis (PT)	10076389
	Radiation necrosis (PT)	10067362
	Radiation neuropathy (PT)	10068886
	Radiation oesophagitis (PT)	10048899
	Radiation osteitis (PT)	10067102
	Radiation otitis media (PT)	10080321
	Radiation pancreatitis (PT)	10080726
	Radiation pericarditis (PT)	10051308
	Radiation pneumonitis (PT)	10037765
	Radiation proctitis (PT)	10037766
	Radiation proctopathy (PT)	10069435
	Radiation prostatitis (PT)	10051494
	Radiation retinopathy (PT)	10064714
	Radiation rhinitis (PT)	10082007
	Radiation salivary gland injury (PT)	10068888
	Radiation sickness syndrome (PT)	10068142
	Radiation skin injury (PT)	10063562
	Radiation somnolence syndrome (PT)	10080279
	Radiation thyroiditis (PT)	10063885
	Radiation vasculitis (PT)	10074671
Radiation vulvovaginitis (PT)	10078361	
Scoliosis radiation (PT)	10039726	
Stomatitis radiation (PT)	10042137	
Stroke-like migraine attacks after radiation therapy (PT)	10073775	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Radiotoxicity including inadvertent exposure	Sunburn (PT)	10042496
	Tracheal radiation injury (PT)	10071733
	Second primary malignancy (PT)	10039801
Renal effects	Acute renal failure (SMQ) (broad)	20000003
	Acute kidney injury (PT)	10069339
	Acute phosphate nephropathy (PT)	10069688
	Albuminuria (PT)	10001580
	Anuria (PT)	10002847
	Azotaemia (PT)	10003885
	Blood creatinine abnormal (PT)	10005481
	Blood creatinine increased (PT)	10005483
	Blood urea abnormal (PT)	10005846
	Blood urea increased (PT)	10005851
	Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased (PT)	10050760
	Continuous haemodiafiltration (PT)	10066338
	Creatinine renal clearance abnormal (PT)	10068447
	Creatinine renal clearance decreased (PT)	10011372
	Creatinine urine abnormal (PT)	10071021
	Creatinine urine decreased (PT)	10055003
	Crystal nephropathy (PT)	10071503
	Dialysis (PT)	10061105
	Foetal renal impairment (PT)	10078987
	Fractional excretion of sodium (PT)	10075142
	Glomerular filtration rate abnormal (PT)	10018356
Glomerular filtration rate decreased (PT)	10018358	
Haemodialysis (PT)	10018875	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Renal effects	Haemofiltration (PT)	10053090
	Hypercreatininaemia (PT)	10062747
	Hyponatriuria (PT)	10077515
	Intradialytic parenteral nutrition (PT)	10074739
	Kidney injury molecule-1 (PT)	10069022
	Neonatal anuria (PT)	10049778
	Nephritis (PT)	10029117
	Nephropathy toxic (PT)	10029155
	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin increased (PT)	10082703
	Oedema due to renal disease (PT)	10049630
	Oliguria (PT)	10030302
	Peritoneal dialysis (PT)	10034660
	Prerenal failure (PT)	10072370
	Protein urine present (PT)	10053123
	Proteinuria (PT)	10037032
	Renal failure (PT)	10038435
	Renal failure neonatal (PT)	10038447
	Renal function test abnormal (PT)	10061480
	Renal impairment (PT)	10062237
	Renal impairment neonatal (PT)	10049776
	Renal transplant (PT)	10038533
	Renal tubular disorder (PT)	10038537
	Renal tubular dysfunction (PT)	10050335
	Renal tubular injury (PT)	10078933
	Renal tubular necrosis (PT)	10038540
	Subacute kidney injury (PT)	10081980
	Tubulointerstitial nephritis (PT)	10048302
	Urea renal clearance decreased (PT)	10046358

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Renal effects	Urine output decreased (PT)	10059895
Reproductive toxicity	Pregnancy and neonatal topics (SMQ) (narrow)	20000185
	Congenital, familial and genetic disorders (SMQ) (narrow)	20000077
	11-beta-hydroxylase deficiency (PT)	10000002
	17,20-desmolase deficiency (PT)	10000013
	17-alpha-hydroxylase deficiency (PT)	10000014
	18q minus syndrome (PT)	10068533
	1p36 deletion syndrome (PT)	10082398
	2-Hydroxyglutaric aciduria (PT)	10078971
	20,22-desmolase deficiency (PT)	10000020
	21-hydroxylase deficiency (PT)	10000021
	22q11.2 deletion syndrome (PT)	10084363
	3-hydroxyacetyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (PT)	10072273
	3M syndrome (PT)	10081775
	5-alpha-reductase deficiency (PT)	10000029
	ABO haemolytic disease of newborn (PT)	10000205
	ACAD9 deficiency (PT)	10081518
	ADCY5-related dyskinesia (PT)	10083861
	ADNP syndrome (PT)	10083856
	ADSL gene mutation (PT)	10084193
	AIDS dysmorphic syndrome (PT)	10083867
	ASAH1 related disorder (PT)	10083960
	ASXL1 gene mutation (PT)	10084611
	Aase syndrome (PT)	10063429
	Abdominal transposition (PT)	10000098
	Abdominal wall anomaly (PT)	10000101
	Aberrant aortic arch (PT)	10082380

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Abetalipoproteinaemia (PT)	10083851
	Ablepharon macrostomia syndrome (PT)	10083860
	Abnormal DNA methylation (PT)	10084827
	Abnormal palmar/plantar creases (PT)	10000162
	Acardia (PT)	10075721
	Accessory auricle (PT)	10000361
	Accessory breast (PT)	10049786
	Accessory carpal bone (PT)	10000362
	Accessory kidney (PT)	10048781
	Accessory liver lobe (PT)	10052752
	Accessory muscle (PT)	10000364
	Accessory navicular syndrome (PT)	10062626
	Accessory renal artery (PT)	10083349
	Accessory salivary gland (PT)	10000368
	Accessory spleen (PT)	10068059
	Acetylcholinesterase deficiency (PT)	10071435
	Achard Thiers syndrome (PT)	10083853
	Achromotrichia congenital (PT)	10049864
	Acquired chromosomal abnormality (PT)	10083362
	Acquired gene mutation (PT)	10069754
	Acquired mitochondrial DNA deletion (PT)	10057251
	Acquired mitochondrial DNA mutation (PT)	10057252
	Acral peeling skin syndrome (PT)	10078538
	Acrocallosal syndrome (PT)	10083865
	Acrocephalosyndactyly (PT)	10000590
	Acrodermatitis enteropathica (PT)	10000596
	Acrodysostosis (PT)	10079856
	Acrokeratosis verruciformis (PT)	10069445

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Acromesomelic dysplasia (PT)	10083866
	Acromicric dysplasia (PT)	10083854
	Activated PI3 kinase delta syndrome (PT)	10078281
	Adactyly (PT)	10049207
	Adams-Oliver syndrome (PT)	10079369
	Adenine phosphoribosyl transferase deficiency (PT)	10072609
	Adenomatous polyposis coli (PT)	10056981
	Adenylosuccinate lyase deficiency (PT)	10081681
	Adrenal insufficiency neonatal (PT)	10001368
	Adrenogenital syndrome (PT)	10061630
	Adrenoleukodystrophy (PT)	10051260
	Adult polyglucosan body disease (PT)	10077946
	Aglossia (PT)	10001501
	Aicardi's syndrome (PT)	10054935
	Aicardi-Goutieres syndrome (PT)	10083189
	Alagille syndrome (PT)	10053870
	Albinism (PT)	10001557
	Albright's disease (PT)	10052032
	Alexander disease (PT)	10083059
	Alkaptonuria (PT)	10001689
	Allan-Herndon-Dudley syndrome (PT)	10078821
	Alpers disease (PT)	10083857
	Alpha-1 antitrypsin deficiency (PT)	10083869
	Alpha-mannosidosis (PT)	10083855
	Alpha-thalassaemia-intellectual deficit syndrome (PT)	10082291
	Alport's syndrome (PT)	10001843
	Alstroem syndrome (PT)	10068783
	Alternating hemiplegia of childhood (PT)	10077948

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Alveolar capillary dysplasia (PT)	10077023
	Amblyopia congenital (PT)	10001908
	Amegakaryocytic thrombocytopenia (PT)	10076744
	Aminoaciduria (PT)	10001939
	Amniotic band syndrome (PT)	10064100
	Amyotrophic lateral sclerosis gene carrier (PT)	10052653
	Anal atresia (PT)	10002120
	Anaplastic lymphoma kinase gene and nucleophosmin gene fusion overexpression (PT)	10071978
	Anaplastic lymphoma kinase gene mutation (PT)	10071977
	Andersen-Tawil syndrome (PT)	10083859
	Androgen insensitivity syndrome (PT)	10056292
	Androgen receptor gene overexpression (PT)	10071979
	Anencephaly (PT)	10002320
	Angelman's syndrome (PT)	10049004
	Angiotensin converting enzyme inhibitor foetopathy (PT)	10051098
	Aniridia (PT)	10002532
	Aniridia-cerebellar ataxia-mental deficiency (PT)	10083858
	Ankyloglossia congenital (PT)	10049244
	Annular pancreas (PT)	10071757
	Anodontia (PT)	10002583
	Anomalous arrangement of pancreaticobiliary duct (PT)	10064902
	Anomalous pulmonary venous connection (PT)	10058079
	Anomaly of external ear congenital (PT)	10062339
	Anomaly of middle ear congenital (PT)	10060957
	Anomaly of orbit, congenital (PT)	10002633
	Anophthalmos (PT)	10002640
	Anorchism (PT)	10002641
	Anorectal agenesis (PT)	10056271

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Anorectal malformation (PT)	10082798
	Anotia (PT)	10002654
	Anterior chamber cleavage syndrome (PT)	10059199
	Anterior displaced anus (PT)	10071651
	Antithrombin III deficiency (PT)	10002832
	Antley-Bixler syndrome (PT)	10083864
	Aorta hypoplasia (PT)	10049209
	Aortic valve atresia (PT)	10066801
	Aorticopulmonary septal defect (PT)	10063732
	Aphakia congenital (PT)	10002947
	Aplasia (PT)	10002961
	Aplasia cutis congenita (PT)	10002963
	Apolipoprotein E e4 gene carrier (PT)	10082637
	Apparent mineralocorticoid excess (PT)	10080229
	Arachnodactyly (PT)	10063847
	Arcuate foramen (PT)	10067850
	Arginase deficiency (PT)	10062695
	Argininosuccinate lyase deficiency (PT)	10058299
	Argininosuccinate synthetase deficiency (PT)	10058298
	Arnold-Chiari malformation (PT)	10003101
	Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (PT)	10084110
	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia (PT)	10058093
	Arterial tortuosity syndrome (PT)	10080250
	Arteriovenous malformation (PT)	10003193
	Ash leaf macule (PT)	10076367
	Aspartate-glutamate-transporter deficiency (PT)	10079140
	Aspartylglucosaminuria (PT)	10068220
	Asphyxiating thoracic dystrophy (PT)	10057621

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events		MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	
	Sublevel 1		
		Sublevel 2	
		Sublevel 3	
		Sublevel 4	
Reproductive toxicity	Asplenia (PT)		10053622
	Asymmetric crying facies (PT)		10084253
	Asymmetric thigh fold (PT)		10081340
	Asymptomatic gene carrier (PT)		10061662
	Ataxia telangiectasia (PT)		10003594
	Atrial septal defect (PT)		10003664
	Atrioventricular node dispersion (PT)		10077893
	Atrioventricular septal defect (PT)		10063836
	Auditory neuropathy spectrum disorder (PT)		10072198
	Autoimmune lymphoproliferative syndrome (PT)		10069521
	Autoinflammation with infantile enterocolitis (PT)		10084306
	Autosomal chromosome anomaly (PT)		10060975
	Autosomal recessive megaloblastic anaemia (PT)		10081878
	Azygos lobe (PT)		10069490
	BCOR gene mutation (PT)		10084625
	BLYS polymorphism (PT)		10075642
	BPES syndrome (PT)		10081258
	BRAF gene mutation (PT)		10075648
	BRCA1 gene mutation (PT)		10071980
	BRCA2 gene mutation (PT)		10071981
	Baller-Gerold syndrome (PT)		10083963
	Baltic myoclonic epilepsy (PT)		10054895
	Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (PT)		10080314
	Baraitser Rodeck Garner syndrome (PT)		10076038
	Barakat syndrome (PT)		10075281
	Barth syndrome (PT)		10078537
	Bartter's syndrome (PT)		10050839
	Basal cell naevus syndrome (PT)		10062804

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity				Becker's muscular dystrophy (PT)	10059117
				Beckwith-Wiedemann syndrome (PT)	10050344
				Benign congenital hypotonia (PT)	10051900
				Benign familial haematuria (PT)	10060876
				Benign familial neonatal convulsions (PT)	10067866
				Benign familial pemphigus (PT)	10004265
				Benjamin syndrome (PT)	10081309
				Berdon's syndrome (PT)	10064596
				Bergmeister's papilla (PT)	10081443
				Beta ketothiolase deficiency (PT)	10067728
				Bicuspid aortic valve (PT)	10004552
				Bicuspid pulmonary valve (PT)	10063730
				Biliary hamartoma (PT)	10074610
				Biotinidase deficiency (PT)	10071434
				Birt-Hogg-Dube syndrome (PT)	10067736
				Birth mark (PT)	10004950
				Bladder agenesis (PT)	10056655
				Blau syndrome (PT)	10071755
				Blepharophimosis congenital (PT)	10049241
				Blindness congenital (PT)	10005176
				Bloch-Sulzberger syndrome (PT)	10077624
				Block vertebra (PT)	10084531
				Blood incompatibility haemolytic anaemia of newborn (PT)	10056369
				Bloom syndrome (PT)	10073032
				Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome (PT)	10083269
				Brachycephaly (PT)	10053682
				Brachydactyly (PT)	10072883
				Brachymetatarsia (PT)	10081308

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity		Brachyolmia (PT)			10081832
		Brain malformation (PT)			10048409
		Branchial cleft sinus (PT)			10006162
		Branchial cyst (PT)			10006164
		Branchio-oto-renal syndrome (PT)			10071135
		Branchiogenic syndrome (PT)			10058169
		Breast malformation (PT)			10006271
		Bronchial atresia (PT)			10081164
		Bronchogenic cyst (PT)			10064585
		Brown-Vialetto-Van Laere syndrome (PT)			10084089
		Brunner syndrome (PT)			10081371
		Bruton's agammaglobulinaemia (PT)			10060360
		Bulbospinal muscular atrophy congenital (PT)			10068597
		Buried penis syndrome (PT)			10067131
		C-kit gene mutation (PT)			10071973
		C-kit gene overexpression (PT)			10071974
		CADASIL (PT)			10065555
		CALR gene mutation (PT)			10084606
		CANDLE syndrome (PT)			10073960
		CARASIL syndrome (PT)			10081315
		CARD9 deficiency (PT)			10083959
		CBL gene mutation (PT)			10084604
		CDKL5 deficiency disorder (PT)			10083005
		CEBPA gene mutation (PT)			10084626
		CEC syndrome (PT)			10083749
		CFTR gene mutation (PT)			10082864
		CHARGE syndrome (PT)			10064063
		CHILD syndrome (PT)			10081963

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity				CLOVES syndrome (PT)	10083945
				COPA syndrome (PT)	10083948
				CTLA4 deficiency (PT)	10081533
				CYP1A2 polymorphism (PT)	10075651
				CYP2B6 polymorphism (PT)	10073943
				CYP2C19 polymorphism (PT)	10071603
				CYP2C9 polymorphism (PT)	10075647
				CYP2D6 polymorphism (PT)	10071601
				CYP3A4 polymorphism (PT)	10082012
				CYP3A5 polymorphism (PT)	10083372
				Campomelic syndrome (PT)	10083962
				Camptodactyly congenital (PT)	10049028
				Camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis syndrome (PT)	10083494
				Camptomelia (PT)	10078297
				Canavan disease (PT)	10067608
				Cancer gene carrier (PT)	10052648
				Carbamoyl phosphate synthetase deficiency (PT)	10058297
				Carbohydrate metabolism disorder (PT)	10061023
				Carbonic anhydrase gene mutation (PT)	10071982
				Carcinogenic effect in offspring (PT)	10007268
				Cardiac lymphangioma (PT)	10055010
				Cardiac malposition (PT)	10007585
				Cardiac septal defect (PT)	10064021
				Cardiofaciocutaneous syndrome (PT)	10082805
				Carney complex (PT)	10076601
				Carnitine palmitoyltransferase deficiency (PT)	10050215
				Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency (PT)	10078729
				Carpenter syndrome (PT)	10081310

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Carpus curvus (PT)	10007700
	Cartilage-hair hypoplasia (PT)	10069596
	Cataract congenital (PT)	10007747
	Catel Manzke syndrome (PT)	10083949
	Caudal regression syndrome (PT)	10059387
	Central core disease (PT)	10057620
	Central nervous system dermoid tumour (PT)	10007942
	Cerebellar dysplasia (PT)	10072942
	Cerebellar hypoplasia (PT)	10008033
	Cerebral arteriovenous malformation haemorrhagic (PT)	10008086
	Cerebral atrophy congenital (PT)	10052236
	Cerebral cavernous malformation (PT)	10071747
	Cerebral dysgenesis (PT)	10056467
	Cerebral palsy (PT)	10008129
	Cerebrohepatorenal syndrome (PT)	10053684
	Cerebrovascular arteriovenous malformation (PT)	10056371
	Cervical auricle (PT)	10008227
	Checkpoint kinase 2 gene mutation (PT)	10081927
	Chediak-Higashi syndrome (PT)	10008415
	Chiari network (PT)	10069393
	Chimerism (PT)	10068051
	Choanal atresia (PT)	10008587
	Choanal stenosis (PT)	10074053
	Cholangiectasis congenital (PT)	10053630
	Choledochal cyst (PT)	10008625
	Chondrodystrophy (PT)	10008723
	Chondroectodermal dysplasia (PT)	10008724
	Chordee (PT)	10008746

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Chorea-acanthocytosis (PT)	10081505
	Chorioretinal degeneration congenital (PT)	10008763
	Choroidal coloboma (PT)	10057402
	Chromosomal deletion (PT)	10061764
	Chromosomal mutation (PT)	10061765
	Chronic granulomatous disease (PT)	10008906
	Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome (PT)	10064568
	Citrate transporter deficiency (PT)	10077947
	Cleft lip (PT)	10009259
	Cleft lip and palate (PT)	10009260
	Cleft palate (PT)	10009269
	Cleft uvula (PT)	10053507
	Cleidocranial dysostosis (PT)	10075994
	Clinodactyly (PT)	10058668
	Cloacal exstrophy (PT)	10067424
	Coagulation factor mutation (PT)	10065442
	Coarctation of the aorta (PT)	10009807
	Cobb syndrome (PT)	10068841
	Cockayne's syndrome (PT)	10009835
	Coffin Siris syndrome (PT)	10083941
	Coffin-Lowry syndrome (PT)	10081806
	Cohen syndrome (PT)	10049066
	Collodion baby (PT)	10009926
	Coloboma (PT)	10009934
	Colour blindness (PT)	10010050
	Combined immunodeficiency (PT)	10010099
	Complement deficiency disease (PT)	10075551
	Cone dystrophy (PT)	10083940

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity				Confined placental mosaicism (PT)	10081934
				Congenital Ebola virus infection (PT)	10083704
				Congenital Eustachian tube anomaly (PT)	10062331
				Congenital HIV infection (PT)	10010504
				Congenital Horner's syndrome (PT)	10074554
				Congenital LUMBAR syndrome (PT)	10082949
				Congenital Zika syndrome (PT)	10081044
				Congenital abdominal hernia (PT)	10067183
				Congenital absence of bile ducts (PT)	10010317
				Congenital absence of cranial vault (PT)	10010318
				Congenital absence of vertebra (PT)	10010320
				Congenital acrochordon (PT)	10050730
				Congenital adrenal gland hypoplasia (PT)	10049057
				Congenital amputation (PT)	10079701
				Congenital anaemia (PT)	10010329
				Congenital androgen deficiency (PT)	10063469
				Congenital anomalies of ear ossicles (PT)	10010341
				Congenital anomaly (PT)	10010356
				Congenital anomaly in offspring (PT)	10063726
				Congenital anomaly of adrenal gland (PT)	10062341
				Congenital anomaly of inner ear (PT)	10062340
				Congenital anosmia (PT)	10079876
				Congenital aortic anomaly (PT)	10061052
				Congenital aortic atresia (PT)	10010368
				Congenital aortic dilatation (PT)	10058150
				Congenital aortic stenosis (PT)	10010369
				Congenital aortic valve incompetence (PT)	10010370
				Congenital aortic valve stenosis (PT)	10010371

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Congenital aplastic anaemia (PT)	10053138
	Congenital aqueductal stenosis (PT)	10066084
	Congenital arterial malformation (PT)	10062325
	Congenital arterial occlusion (PT)	10082546
	Congenital arteriovenous fistula (PT)	10010374
	Congenital astigmatism (PT)	10074992
	Congenital aural fistula (PT)	10054215
	Congenital benign neoplasm (PT)	10073493
	Congenital bilateral perisylvian syndrome (PT)	10082716
	Congenital bladder anomaly (PT)	10061053
	Congenital bladder diverticulum (PT)	10010381
	Congenital bladder neck obstruction (PT)	10010382
	Congenital bowing of long bones (PT)	10054064
	Congenital brain damage (PT)	10010390
	Congenital bronchiectasis (PT)	10010391
	Congenital bronchomalacia (PT)	10010392
	Congenital calyceal diverticulum (PT)	10057510
	Congenital cardiovascular anomaly (PT)	10061054
	Congenital carnitine deficiency (PT)	10062698
	Congenital central diabetes insipidus (PT)	10073008
	Congenital central hypoventilation syndrome (PT)	10066131
	Congenital central nervous system anomaly (PT)	10010411
	Congenital cerebellar agenesis (PT)	10048784
	Congenital cerebral cyst (PT)	10054954
	Congenital cerebral haemangioma (PT)	10048924
	Congenital cerebrovascular anomaly (PT)	10062327
	Congenital choroid plexus cyst (PT)	10048785
	Congenital choroidal anomaly (PT)	10057886

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Congenital chylothorax (PT)	10078770
	Congenital clavicular agenesis (PT)	10010416
	Congenital claw toe (PT)	10010417
	Congenital coagulopathy (PT)	10063563
	Congenital condyloma (PT)	10066944
	Congenital corneal anomaly (PT)	10061059
	Congenital coronary artery malformation (PT)	10061060
	Congenital cranial nerve paralysis (PT)	10069774
	Congenital cutis laxa (PT)	10057042
	Congenital cyst (PT)	10062328
	Congenital cystic kidney disease (PT)	10010428
	Congenital cystic lung (PT)	10010429
	Congenital cytomegalovirus infection (PT)	10010430
	Congenital deformity of clavicle (PT)	10010434
	Congenital dengue disease (PT)	10083386
	Congenital dermal sinus (PT)	10048728
	Congenital diaphragmatic anomaly (PT)	10061061
	Congenital diaphragmatic eventration (PT)	10010438
	Congenital diaphragmatic hernia (PT)	10010439
	Congenital disorder of glycosylation (PT)	10075892
	Congenital dyserythropoietic anaemia (PT)	10081457
	Congenital dysfibrinogenaemia (PT)	10051123
	Congenital dyskeratosis (PT)	10062759
	Congenital ectodermal dysplasia (PT)	10010452
	Congenital ectopic bladder (PT)	10010453
	Congenital ectopic pancreas (PT)	10056987
	Congenital elevation of scapula (PT)	10010455
	Congenital emphysema (PT)	10010456

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events		MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	
	Sublevel 3		
	Sublevel 4		
Reproductive toxicity	Congenital endocrine anomaly (PT)		10062329
	Congenital epiblepharon (PT)		10056531
	Congenital epiglottal anomaly (PT)		10062330
	Congenital eye disorder (PT)		10059159
	Congenital eye naevus (PT)		10051050
	Congenital eyelid malformation (PT)		10061146
	Congenital facial nerve hypoplasia (PT)		10049449
	Congenital fallopian tube anomaly (PT)		10061062
	Congenital fibrosarcoma (PT)		10065859
	Congenital flaccid paralysis (PT)		10010474
	Congenital flat feet (PT)		10010475
	Congenital floppy infant (PT)		10053153
	Congenital foot malformation (PT)		10062332
	Congenital gastric anomaly (PT)		10061063
	Congenital gastrointestinal vessel anomaly (PT)		10062342
	Congenital generalised lipodystrophy (PT)		10053547
	Congenital genital malformation (PT)		10062333
	Congenital genital malformation female (PT)		10010481
	Congenital genital malformation male (PT)		10059492
	Congenital genitourinary abnormality (PT)		10062334
	Congenital great vessel anomaly (PT)		10061080
	Congenital growth hormone deficiency (PT)		10083935
	Congenital haematological disorder (PT)		10072107
	Congenital hair disorder (PT)		10061064
	Congenital hand malformation (PT)		10062335
	Congenital hearing disorder (PT)		10010493
	Congenital heart valve disorder (PT)		10064086
	Congenital heart valve incompetence (PT)		10077594

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Congenital hemiparesis (PT)	10071359
	Congenital hepatic fibrosis (PT)	10056533
	Congenital hepatitis B infection (PT)	10010496
	Congenital hepatitis C infection (PT)	10084252
	Congenital hepatobiliary anomaly (PT)	10061065
	Congenital hepatomegaly (PT)	10051130
	Congenital herpes simplex infection (PT)	10019949
	Congenital hiatus hernia (PT)	10010501
	Congenital high airway obstruction syndrome (PT)	10074187
	Congenital hydrocele renalis (PT)	10051147
	Congenital hydrocephalus (PT)	10010506
	Congenital hydronephrosis (PT)	10050975
	Congenital hypercoagulation (PT)	10070954
	Congenital hyperextension of knee (PT)	10048954
	Congenital hyperextension of spine (PT)	10048953
	Congenital hyperinsulinaemic hypoglycaemia (PT)	10083495
	Congenital hyperthyroidism (PT)	10062264
	Congenital hypertrichosis (PT)	10010507
	Congenital hypogammaglobulinaemia (PT)	10060747
	Congenital hypogonadotropic hypogonadism (PT)	10083932
	Congenital hypoparathyroidism (PT)	10051315
	Congenital hypoplasia of depressor angularis oris muscle (PT)	10080879
	Congenital hypothyroidism (PT)	10010510
	Congenital hypotransferrinaemia (PT)	10083911
	Congenital infection (PT)	10062343
	Congenital inguinal hernia (PT)	10068321
	Congenital intestinal malformation (PT)	10061067
	Congenital intestinal obstruction (PT)	10073207

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events		MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	
	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity	Congenital intrinsic factor deficiency (PT)		10070440
	Congenital iris anomaly (PT)		10057411
	Congenital jaw malformation (PT)		10062336
	Congenital joint malformation (PT)		10062337
	Congenital knee deformity (PT)		10061068
	Congenital knee dislocation (PT)		10010520
	Congenital kyphoscoliosis (PT)		10048890
	Congenital labia pudendi adhesions (PT)		10050268
	Congenital lacrimal gland anomaly (PT)		10010523
	Congenital lacrimal passage anomaly (PT)		10062338
	Congenital large intestinal atresia (PT)		10010526
	Congenital laryngeal stridor (PT)		10010527
	Congenital lenticonus (PT)		10064660
	Congenital limb hyperextension (PT)		10049011
	Congenital lip fistula (PT)		10010532
	Congenital lymphatic dysplasia (PT)		10084317
	Congenital lymphoedema (PT)		10010535
	Congenital malaria (PT)		10010538
	Congenital malignant neoplasm (PT)		10073492
	Congenital megacolon (PT)		10010539
	Congenital megaureter (PT)		10010540
	Congenital melanocytic naevus (PT)		10072036
	Congenital melanosis (PT)		10010541
	Congenital methaemoglobinaemia (PT)		10010543
	Congenital midline defect (PT)		10079687
	Congenital mitochondrial cytopathy (PT)		10057954
	Congenital mitral valve incompetence (PT)		10010547
	Congenital mitral valve stenosis (PT)		10010548

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Congenital monorchidism (PT)	10069505
	Congenital multiplex arthrogyryposis (PT)	10051643
	Congenital muscle absence (PT)	10010550
	Congenital musculoskeletal anomaly (PT)	10062344
	Congenital myasthenic syndrome (PT)	10083942
	Congenital myopathy (PT)	10062547
	Congenital myopia (PT)	10069153
	Congenital naevus (PT)	10067248
	Congenital nail disorder (PT)	10010557
	Congenital nasal septum deviation (PT)	10082221
	Congenital neoplasm (PT)	10078557
	Congenital nephrogenic diabetes insipidus (PT)	10068304
	Congenital nephrotic syndrome (PT)	10060737
	Congenital neurological degeneration (PT)	10010558
	Congenital neurological disorder (PT)	10062345
	Congenital neuropathy (PT)	10062346
	Congenital night blindness (PT)	10010559
	Congenital nipple anomaly (PT)	10080356
	Congenital nipple inversion (PT)	10080355
	Congenital nose malformation (PT)	10062347
	Congenital nystagmus (PT)	10010562
	Congenital oculomotor apraxia (PT)	10053877
	Congenital oesophageal anomaly (PT)	10061069
	Congenital oesophageal stenosis (PT)	10010564
	Congenital oesophageal web (PT)	10010565
	Congenital optic nerve anomaly (PT)	10061528
	Congenital oral malformation (PT)	10061070
	Congenital osteodystrophy (PT)	10010582

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Congenital ovarian anomaly (PT)	10061071
	Congenital oxalosis (PT)	10068593
	Congenital pancreatic anomaly (PT)	10061072
	Congenital perforated nasal septum (PT)	10010588
	Congenital pharyngeal anomaly (PT)	10061073
	Congenital pigmentation disorder (PT)	10010593
	Congenital pneumonia (PT)	10010594
	Congenital poikiloderma (PT)	10052465
	Congenital pseudarthrosis (PT)	10061573
	Congenital pulmonary artery anomaly (PT)	10061074
	Congenital pulmonary hypertension (PT)	10050701
	Congenital pulmonary valve atresia (PT)	10052644
	Congenital pulmonary valve disorder (PT)	10061075
	Congenital pyelocaliectasis (PT)	10049938
	Congenital renal cyst (PT)	10010607
	Congenital renal disorder (PT)	10066875
	Congenital retinoblastoma (PT)	10073470
	Congenital rubella infection (PT)	10010619
	Congenital rubella syndrome (PT)	10083496
	Congenital salivary gland anomaly (PT)	10010620
	Congenital scleral disorder (PT)	10061530
	Congenital scoliosis (PT)	10050694
	Congenital scrotal hypertrophy (PT)	10048800
	Congenital skin dimples (PT)	10072978
	Congenital skin disorder (PT)	10067769
	Congenital small intestinal atresia (PT)	10010626
	Congenital spinal cord anomaly (PT)	10061076
	Congenital spinal fusion (PT)	10010629

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Congenital spinal stenosis (PT)	10077379
	Congenital spondylolisthesis (PT)	10010633
	Congenital spondylolysis (PT)	10010634
	Congenital supraventricular tachycardia (PT)	10082343
	Congenital syphilis (PT)	10010641
	Congenital syphilitic encephalitis (PT)	10010643
	Congenital syphilitic meningitis (PT)	10010644
	Congenital syphilitic osteochondritis (PT)	10054002
	Congenital teratoma (PT)	10052012
	Congenital thrombocyte disorder (PT)	10058896
	Congenital thrombocytopenia (PT)	10077833
	Congenital thymus absence (PT)	10048801
	Congenital thyroid disorder (PT)	10076602
	Congenital tongue anomaly (PT)	10061077
	Congenital torticollis (PT)	10010650
	Congenital toxoplasmosis (PT)	10010652
	Congenital tracheomalacia (PT)	10010654
	Congenital trichomegaly (PT)	10073654
	Congenital tricuspid valve atresia (PT)	10049767
	Congenital tricuspid valve incompetence (PT)	10067887
	Congenital tricuspid valve stenosis (PT)	10010656
	Congenital tuberculosis (PT)	10010657
	Congenital umbilical hernia (PT)	10010658
	Congenital ureteric anomaly (PT)	10061078
	Congenital ureterocele (PT)	10056434
	Congenital ureteropelvic junction obstruction (PT)	10083021
	Congenital ureterovesical junction anomaly (PT)	10068133
	Congenital urethral anomaly (PT)	10062349

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Congenital urinary tract obstruction (PT)	10010663
	Congenital uterine anomaly (PT)	10061079
	Congenital vaginal cyst (PT)	10063457
	Congenital varicella infection (PT)	10010668
	Congenital varicocele (PT)	10074459
	Congenital vas deferens absence (PT)	10010670
	Congenital vesicoureteric reflux (PT)	10010672
	Congenital viral hepatitis (PT)	10084251
	Congenital visual acuity reduced (PT)	10059157
	Congenital vitreous anomaly (PT)	10061085
	Congenital white blood cell disorder (PT)	10061086
	Conjoined twins (PT)	10010688
	Conjunctivitis gonococcal neonatal (PT)	10010749
	Connective tissue dysplasia (PT)	10082604
	Conradi-Huenermann syndrome (PT)	10084050
	Constricted ear deformity (PT)	10071233
	Cor biloculare (PT)	10010967
	Cor triatriatum (PT)	10010972
	Corneal dystrophy (PT)	10011005
	Corneal opacity congenital (PT)	10011037
	Cornelia de Lange syndrome (PT)	10077707
	Corrected transposition of great vessels (PT)	10011120
	Cortical dysplasia (PT)	10070666
	Costello syndrome (PT)	10067380
	Cowden's disease (PT)	10051906
	Craniofacial deformity (PT)	10074180
	Craniofacial dysostosis (PT)	10066946
	Craniolacunia (PT)	10072116

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Craniorachischisis (PT)	10011321
	Craniosynostosis (PT)	10049889
	Craniotabes (PT)	10065419
	Creatine deficiency syndrome (PT)	10084104
	Cri du Chat syndrome (PT)	10011385
	Crigler-Najjar syndrome (PT)	10011386
	Cryopyrin associated periodic syndrome (PT)	10068850
	Cryptophthalmos (PT)	10011497
	Cryptorchism (PT)	10011498
	Cryptotia (PT)	10084250
	Currarino syndrome (PT)	10079857
	Cutaneovisceral angiomatosis with thrombocytopenia (PT)	10069098
	Cyclopia (PT)	10057648
	Cystathionine beta-synthase deficiency (PT)	10071093
	Cystic angiomatosis (PT)	10079371
	Cystic eyeball, congenital (PT)	10011761
	Cystic fibrosis (PT)	10011762
	Cystic fibrosis carrier (PT)	10052656
	Cystic fibrosis gastrointestinal disease (PT)	10079428
	Cystic fibrosis hepatic disease (PT)	10068289
	Cystic fibrosis lung (PT)	10011763
	Cystic fibrosis pancreatic (PT)	10011766
	Cystic fibrosis related diabetes (PT)	10068271
	Cystic lymphangioma (PT)	10058949
	Cystinosis (PT)	10011777
	Cystinuria (PT)	10011778
	Cytogenetic abnormality (PT)	10067477
	DDX3X syndrome (PT)	10084534

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events		MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	
	Sublevel 3		
	Sublevel 4		
Reproductive toxicity	DNA mismatch repair protein gene mutation (PT)		10078672
	DNMT3A gene mutation (PT)		10084612
	DOOR syndrome (PT)		10080835
	Dacryocystocele (PT)		10083192
	Dacryostenosis congenital (PT)		10011850
	Dandy-Walker syndrome (PT)		10048411
	De Bary syndrome (PT)		10083947
	Deaf mutism (PT)		10011875
	Deafness congenital (PT)		10011882
	Deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist (PT)		10072224
	Deficiency of the interleukin-36 receptor antagonist (PT)		10079451
	Delayed foetal renal development (PT)		10079753
	Delta-beta thalassaemia (PT)		10012236
	Dent's disease (PT)		10069199
	Dentatorubral-pallidoluyian atrophy (PT)		10075298
	Dentofacial anomaly (PT)		10012331
	Denys-Drash syndrome (PT)		10070179
	Dermatofibrosis lenticularis disseminata (PT)		10056878
	Dermatoglyphic anomaly (PT)		10061455
	Dermoid cyst (PT)		10012522
	Desmin myopathy (PT)		10083445
	Developmental glaucoma (PT)		10012565
	Developmental hip dysplasia (PT)		10073767
	Dextrocardia (PT)		10012592
	DiGeorge's syndrome (PT)		10012979
	Diabetic foetopathy (PT)		10059116
	Diaphragmatic aplasia (PT)		10012711
	Diastematomyelia (PT)		10012750

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Diastrophic dysplasia (PT)	10081228
	Diencephalic syndrome of infancy (PT)	10012774
	Diethylstilboestrol syndrome (PT)	10012780
	Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency (PT)	10052622
	Dilatation intrahepatic duct congenital (PT)	10013003
	Disorder of sex development (PT)	10070597
	Disseminated neonatal herpes simplex (PT)	10053585
	Distichiasis (PT)	10066128
	Diverticulitis Meckel's (PT)	10013542
	Diverticulum of pharynx, congenital (PT)	10013568
	Dolichocolon (PT)	10063917
	Donohue syndrome (PT)	10081896
	Dopa-responsive dystonia (PT)	10080034
	Double cortex syndrome (PT)	10073490
	Double heterozygous sickling disorders (PT)	10013609
	Double inlet left ventricle (PT)	10082665
	Double outlet left ventricle (PT)	10080133
	Double outlet right ventricle (PT)	10013611
	Double ureter (PT)	10013613
	Dowling-Degos disease (PT)	10068651
	Duane's syndrome (PT)	10013799
	Dubin-Johnson syndrome (PT)	10013800
	Dubowitz syndrome (PT)	10059589
	Duchenne muscular dystrophy (PT)	10013801
	Duchenne muscular dystrophy gene carrier (PT)	10052655
	Ductus arteriosus premature closure (PT)	10049996
	Ductus arteriosus stenosis foetal (PT)	10013808
	Ductus venosus agenesis (PT)	10068665

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity				Duodenal atresia (PT)	10013812
				Duplex appendix (PT)	10078212
				Duplication of inferior vena cava (PT)	10081399
				Dyke-Davidoff-Masson syndrome (PT)	10080312
				Dyschondrosteosis (PT)	10071437
				Dyschromatosis (PT)	10080785
				Dysgnathia (PT)	10074336
				Dysmorphism (PT)	10066054
				Dysmyelination (PT)	10067601
				Dysplastic naevus syndrome (PT)	10013960
				EGFR gene mutation (PT)	10071975
				EGFR gene overexpression (PT)	10071992
				EZH2 gene mutation (PT)	10084613
				Eagle Barrett syndrome (PT)	10051025
				Ear malformation (PT)	10014016
				Early onset familial Alzheimer's disease (PT)	10078036
				Early onset primary dystonia (PT)	10076668
				Ebstein's anomaly (PT)	10014075
				Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 deficiency (PT)	10083910
				Ectopia cordis (PT)	10014144
				Ectopic kidney (PT)	10063044
				Ectopic ovary (PT)	10074217
				Ectopic posterior pituitary gland (PT)	10077557
				Ectopic thyroid (PT)	10069503
				Ectopic ureter (PT)	10014172
				Ectrodactyly (PT)	10079827
				Ehlers-Danlos syndrome (PT)	10014316
				Elbow synostosis (PT)	10084070

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Elliptocytosis hereditary (PT)	10014490
	Ellis-van Creveld syndrome (PT)	10076418
	Emanuel syndrome (PT)	10079203
	Emery-Dreifuss muscular dystrophy (PT)	10081544
	Encephalocele (PT)	10014617
	Encephalocutaneous angiomatosis (PT)	10057653
	Endocardial fibroelastosis (PT)	10014663
	Endothelial protein C receptor polymorphism (PT)	10072205
	Enteric duplication (PT)	10076653
	Entropion congenital (PT)	10014923
	Epidermal naevus (PT)	10014985
	Epidermal naevus syndrome (PT)	10077952
	Epidermolysis (PT)	10053177
	Epidermolysis bullosa (PT)	10014989
	Epilepsy congenital (PT)	10015039
	Epilepsy with myoclonic-atonic seizures (PT)	10081179
	Epispadias (PT)	10015088
	Erythroblastosis foetalis (PT)	10015251
	Erythrokeratoderma variabilis (PT)	10049048
	Essential fructosuria (PT)	10015487
	Exomphalos (PT)	10015677
	Exophthalmos congenital (PT)	10050696
	External auditory canal atresia (PT)	10054875
	Extrarenal pelvis (PT)	10072727
	Eye anterior chamber congenital anomaly (PT)	10061051
	Eyelid ptosis congenital (PT)	10015996
	FLT3 gene mutation (PT)	10084619
	Fabry's disease (PT)	10016016

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Faciodigitogenital dysplasia (PT)	10067141
	Facioscapulohumeral muscular dystrophy (PT)	10064087
	Factor I deficiency (PT)	10016075
	Factor II deficiency (PT)	10016076
	Factor II mutation (PT)	10065003
	Factor III deficiency (PT)	10052473
	Factor IX deficiency (PT)	10016077
	Factor V Leiden carrier (PT)	10075652
	Factor V Leiden mutation (PT)	10058279
	Factor V deficiency (PT)	10048930
	Factor VII deficiency (PT)	10016079
	Factor VIII deficiency (PT)	10016080
	Factor X deficiency (PT)	10052474
	Factor XI deficiency (PT)	10016082
	Factor XII deficiency (PT)	10051806
	Factor XIII deficiency (PT)	10016083
	Fallot's pentalogy (PT)	10059205
	Fallot's tetralogy (PT)	10016193
	Fallot's trilogy (PT)	10064011
	Familial acromegaly (PT)	10080509
	Familial amyloidosis (PT)	10016202
	Familial amyotrophic lateral sclerosis (PT)	10077024
	Familial cold autoinflammatory syndrome (PT)	10064570
	Familial gigantiform cementoma (PT)	10081225
	Familial glucocorticoid deficiency (PT)	10082603
	Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis (PT)	10070904
	Familial hemiplegic migraine (PT)	10067039
	Familial high density lipoprotein deficiency (PT)	10079119

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Familial hypertriglyceridaemia (PT)	10059183
	Familial hypocalciuric hypercalcaemia (PT)	10068698
	Familial infantile bilateral striatal necrosis (PT)	10077450
	Familial isolated hyperparathyroidism (PT)	10080773
	Familial mediterranean fever (PT)	10016207
	Familial medullary thyroid cancer (PT)	10073153
	Familial multiple lipomatosis (PT)	10081235
	Familial periodic paralysis (PT)	10016208
	Familial polycythaemia (PT)	10016209
	Familial renal glycosuria (PT)	10073689
	Familial scaphocephaly syndrome (PT)	10072229
	Familial tremor (PT)	10016212
	Fanconi syndrome (PT)	10016219
	Fatal familial insomnia (PT)	10072077
	Fatty acid oxidation disorder (PT)	10077951
	Femoral anteversion (PT)	10064516
	Femoral facial syndrome (PT)	10083944
	Femoral retroversion (PT)	10064514
	Femur-fibula-ulna complex (PT)	10068448
	Fibrodysplasia ossificans progressiva (PT)	10068715
	Fibromatosis colli of infancy (PT)	10083212
	Fibrous dysplasia of bone (PT)	10016664
	Fibrous dysplasia of jaw (PT)	10070535
	Fibula agenesis (PT)	10054882
	Filippi syndrome (PT)	10083943
	Fissure of tongue, congenital (PT)	10016715
	Floating-Harbor syndrome (PT)	10079943
	Foetal alcohol syndrome (PT)	10016845

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Foetal anticonvulsant syndrome (PT)	10066485
	Foetal chromosome abnormality (PT)	10064041
	Foetal cystic hygroma (PT)	10052011
	Foetal malformation (PT)	10060919
	Foetal megacystis (PT)	10073660
	Foetal methotrexate syndrome (PT)	10071183
	Foetal retinoid syndrome (PT)	10073720
	Foetal warfarin syndrome (PT)	10051445
	Foramen magnum stenosis (PT)	10064157
	Fountain syndrome (PT)	10083946
	Fragile X carrier (PT)	10052657
	Fragile X syndrome (PT)	10017324
	Fraser syndrome (PT)	10080219
	Frasier syndrome (PT)	10080313
	Freeman-Sheldon syndrome (PT)	10073655
	Frenulum breve (PT)	10072007
	Friedreich's ataxia (PT)	10017374
	Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency (PT)	10081516
	Fryns syndrome (PT)	10075223
	GM2 gangliosidosis (PT)	10083933
	GNE myopathy (PT)	10077945
	GRACILE syndrome (PT)	10081684
	Galactosaemia (PT)	10017604
	Galactosialidosis (PT)	10083306
	Gallbladder agenesis (PT)	10079018
	Gallbladder anomaly congenital (PT)	10061163
	Gap junction protein beta 2 gene mutation (PT)	10082218
	Gastrointestinal arteriovenous malformation (PT)	10017932

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity		Gastrointestinal disorder congenital (PT)			10061973
		Gastrointestinal malformation (PT)			10061596
		Gastroschisis (PT)			10018046
		Gatad2b associated neurodevelopmental disorder (PT)			10081209
		Gaucher's disease (PT)			10018048
		Gaucher's disease type I (PT)			10075697
		Gaucher's disease type II (PT)			10075698
		Gaucher's disease type III (PT)			10075699
		Gene mutation (PT)			10064571
		Generalised resistance to thyroid hormone (PT)			10018096
		Genetic polymorphism (PT)			10071602
		Genitalia external ambiguous (PT)			10018183
		Gilbert's syndrome (PT)			10018267
		Gitelman's syndrome (PT)			10062906
		Glucose transporter type 1 deficiency syndrome (PT)			10078727
		Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (PT)			10018444
		Glucose-galactose malabsorption (PT)			10066388
		Glutathione synthetase deficiency (PT)			10079364
		Glycogen storage disease type I (PT)			10018464
		Glycogen storage disease type II (PT)			10053185
		Glycogen storage disease type III (PT)			10053250
		Glycogen storage disease type IV (PT)			10053249
		Glycogen storage disease type IX (PT)			10083034
		Glycogen storage disease type V (PT)			10018462
		Glycogen storage disease type VI (PT)			10053240
		Glycogen storage disease type VII (PT)			10053241
		Glycogen storage disease type VIII (PT)			10053242
		Glycogen storage disorder (PT)			10061990

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Gnathoschisis (PT)	10068845
	Goitre congenital (PT)	10018499
	Gollop-Wolfgang complex (PT)	10079731
	Gonadal dysgenesis (PT)	10018504
	Gorham's disease (PT)	10071283
	Greig's syndrome (PT)	10053878
	Grey matter heterotopia (PT)	10082084
	GrisCELLI syndrome (PT)	10081517
	H-ras gene mutation (PT)	10071971
	HER2 gene amplification (PT)	10075653
	HER2 protein overexpression (PT)	10075638
	HERG gene mutation (PT)	10071976
	Haemangioma congenital (PT)	10018818
	Haemangioma of retina (PT)	10018822
	Haemochromatosis trait (PT)	10073217
	Haemoglobin C disease (PT)	10018883
	Haemoglobin C trait (PT)	10055021
	Haemoglobin D disease (PT)	10055019
	Haemoglobin D trait (PT)	10055020
	Haemoglobin E disease (PT)	10053215
	Haemoglobin E trait (PT)	10063740
	Haemoglobin E-thalassaemia disease (PT)	10062917
	Haemoglobin Lepore trait (PT)	10084259
	Haemoglobinopathy (PT)	10060892
	Haemophilia (PT)	10061992
	Haemophilia A with anti factor VIII (PT)	10056492
	Haemophilia A without inhibitors (PT)	10056493
	Haemophilia B with anti factor IX (PT)	10056494

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Haemophilia B without inhibitors (PT)	10056495
	Haemophilia carrier (PT)	10051658
	Haemorrhagic arteriovenous malformation (PT)	10064595
	Hamartoma (PT)	10061193
	Hamartoma vascular (PT)	10019106
	Hand-foot-genital syndrome (PT)	10072361
	Harlequin foetus (PT)	10019163
	Hartnup disease (PT)	10019165
	Heart block congenital (PT)	10019263
	Heart disease congenital (PT)	10019273
	Hemihypertrophy (PT)	10019463
	Hemimegalencephaly (PT)	10078100
	Hemivertebra (PT)	10019477
	Hepatic arteriovenous malformation (PT)	10019633
	Hepatic hamartoma (PT)	10079685
	Hepato-lenticular degeneration (PT)	10019819
	Hereditary angioedema (PT)	10019860
	Hereditary angioedema with C1 esterase inhibitor deficiency (PT)	10080955
	Hereditary angioedema with normal C1 esterase inhibitor (PT)	10080953
	Hereditary areflexic dystasia (PT)	10063449
	Hereditary ataxia (PT)	10062002
	Hereditary cerebral degeneration (PT)	10061204
	Hereditary choroidal dystrophy (PT)	10019864
	Hereditary disorder (PT)	10061205
	Hereditary fructose intolerance (PT)	10019878
	Hereditary haemochromatosis (PT)	10057873
	Hereditary haemolytic anaemia (PT)	10060893
	Hereditary haemorrhagic telangiectasia (PT)	10019883

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Hereditary hypophosphataemic rickets (PT)	10077943
	Hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma (PT)	10067944
	Hereditary motor and sensory neuropathy (PT)	10077306
	Hereditary motor neurone disease (PT)	10071328
	Hereditary multiple osteochondromas (PT)	10079019
	Hereditary neuropathic amyloidosis (PT)	10019889
	Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (PT)	10069382
	Hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome (PT)	10051922
	Hereditary optic atrophy (PT)	10019895
	Hereditary palmoplantar keratoderma (PT)	10072537
	Hereditary pancreatitis (PT)	10056976
	Hereditary papillary renal carcinoma (PT)	10067943
	Hereditary renal microhaematuria (PT)	10080385
	Hereditary retinal dystrophy (PT)	10019899
	Hereditary sideroblastic anaemia (PT)	10019902
	Hereditary spastic paraplegia (PT)	10019903
	Hereditary spherocytosis (PT)	10019904
	Hereditary stomatocytosis (PT)	10053589
	Hermansky-Pudlak syndrome (PT)	10071775
	Hermaphroditism (PT)	10019906
	Hernia congenital (PT)	10019912
	Heterochromia iridis (PT)	10066799
	Heterotaxia (PT)	10067265
	Hexokinase deficiency anaemia (PT)	10020022
	High arched palate (PT)	10020046
	Hollow visceral myopathy (PT)	10060811
	Holoprosencephaly (PT)	10056304
	Holt-Oram syndrome (PT)	10050469

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Homocystinaemia (PT)	10048707
	Homocystinuria (PT)	10020365
	Hooded prepuce (PT)	10072135
	Huntington's disease (PT)	10070668
	Hydranencephaly (PT)	10073472
	Hydrocele (PT)	10020488
	Hydroxyprolinaemia (PT)	10053148
	Hyper IgD syndrome (PT)	10072010
	Hyper IgE syndrome (PT)	10051040
	Hyper IgM syndrome (PT)	10066130
	Hyperreflexia (PT)	10058271
	Hyperglycinaemia (PT)	10080883
	Hyperlysinaemia (PT)	10081311
	Hypermethioninaemia (PT)	10051245
	Hypermethioniuria (PT)	10051231
	Hypermutation (PT)	10081364
	Hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome (PT)	10084220
	Hyperphenylalaninaemia (PT)	10084106
	Hyperpipecolic acidaemia (PT)	10082383
	Hyperprolinaemia (PT)	10058509
	Hypersplenism congenital (PT)	10049282
	Hypertelorism of orbit (PT)	10020771
	Hypertrophic cardiomyopathy (PT)	10020871
	Hypocalvaria (PT)	10073670
	Hypochondroplasia (PT)	10020967
	Hypodontia (PT)	10055001
	Hypomelanosis of Ito (PT)	10075301
	Hypophosphatasia (PT)	10049933

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Hypopituitarism foetal (PT)	10021068
	Hypoplastic left heart syndrome (PT)	10021076
	Hypoplastic nasal cartilage (PT)	10074970
	Hypoplastic right heart syndrome (PT)	10064962
	Hypospadias (PT)	10021093
	Hypotelorism of orbit (PT)	10057855
	Hypothalamic hamartoma (PT)	10078217
	Hypotonia-cystinuria syndrome (PT)	10083099
	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase deficiency (PT)	10075774
	IPEX syndrome (PT)	10080631
	Ichthyosis (PT)	10021198
	Ileal atresia (PT)	10021298
	Immunodeficiency congenital (PT)	10021450
	Imperforate hymen (PT)	10021529
	Imperforate oesophagus (PT)	10021530
	Inborn error in primary bile acid synthesis (PT)	10070882
	Inborn error of amino acid metabolism (PT)	10084108
	Inborn error of bilirubin metabolism (PT)	10062017
	Inborn error of lipid metabolism (PT)	10072272
	Inborn error of metabolism (PT)	10062018
	Infantile cortical hyperostosis (PT)	10073206
	Infantile fibromatosis (PT)	10081654
	Infantile genetic agranulocytosis (PT)	10052210
	Infantile septic granulomatosis (PT)	10048708
	Inherited cardiac conduction disorder (PT)	10070294
	Iniencephaly (PT)	10022034
	Interferon gamma receptor deficiency (PT)	10057605
	Interleukin 28B polymorphism (PT)	10075643

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Interruption of aortic arch (PT)	10022599
	Intestinal atresia (PT)	10062022
	Intestinal malrotation (PT)	10064024
	Intestinal neuronal dysplasia (PT)	10073659
	Intestinal transposition (PT)	10022712
	Intracranial arterial fenestration (PT)	10077285
	Intracranial lipoma (PT)	10072288
	Iris coloboma (PT)	10052642
	Iris hamartoma (PT)	10081541
	Isocitrate dehydrogenase gene mutation (PT)	10080848
	Isodicentric chromosome 15 syndrome (PT)	10081682
	Isovaleric acidaemia (PT)	10083852
	Janus kinase 2 mutation (PT)	10072206
	Johanson-Blizzard syndrome (PT)	10074947
	Joubert syndrome (PT)	10078574
	Juvenile Paget's disease (PT)	10078977
	K-ras gene mutation (PT)	10069755
	KBG syndrome (PT)	10084411
	KMT2A gene mutation (PT)	10084605
	Kabuki make-up syndrome (PT)	10063935
	Kaufman-McKusick syndrome (PT)	10052312
	Kearns-Sayre syndrome (PT)	10048804
	Kenny-Caffey syndrome (PT)	10073228
	Keratitits-ichthyosis-deafness syndrome (PT)	10048786
	Keratolysis exfoliativa congenital (PT)	10052290
	Keratosis follicular (PT)	10023369
	Kidney duplex (PT)	10023416
	Kidney malformation (PT)	10023430

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity				Kidney malrotation (PT)	10067877
				Kimmerle's anomaly (PT)	10076416
				Kinematic imbalances due to suboccipital strain (PT)	10062992
				Kleefstra syndrome (PT)	10079365
				Klinefelter's syndrome (PT)	10023463
				Klippel-Feil syndrome (PT)	10023464
				Klippel-Trenaunay syndrome (PT)	10051452
				Kniest dysplasia (PT)	10081685
				Kommerell's diverticulum (PT)	10081282
				Kosaki overgrowth syndrome (PT)	10081313
				Krabbe's disease (PT)	10023492
				Kyphosis congenital (PT)	10048576
				LDLR mutation (PT)	10075640
				Laband syndrome (PT)	10081859
				Labial tie (PT)	10076772
				Labrune syndrome (PT)	10084766
				Lacrimal punctum agenesis (PT)	10023636
				Laevocardia (PT)	10071015
				Lafora's myoclonic epilepsy (PT)	10054030
				Lamin A/C gene mutation (PT)	10075979
				Langer-Giedion syndrome (PT)	10050638
				Laron syndrome (PT)	10075492
				Larsen syndrome (PT)	10073856
				Laryngeal cleft (PT)	10069115
				Laryngeal web (PT)	10023871
				Laryngo-onycho-cutaneous syndrome (PT)	10062987
				Laryngocele (PT)	10023885
				Laryngomalacia (PT)	10060786

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome (PT)	10056715
	Leber's congenital amaurosis (PT)	10070667
	Lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency (PT)	10077917
	Left ventricle outflow tract obstruction (PT)	10065930
	Left ventricular false tendon (PT)	10079017
	Left-to-right cardiac shunt (PT)	10077834
	Lens abnormality, congenital (PT)	10024202
	Leptin receptor deficiency (PT)	10084105
	Leukocyte adhesion deficiency type I (PT)	10083936
	Leukodystrophy (PT)	10024381
	Li-Fraumeni syndrome (PT)	10066795
	Lichen spinulosus (PT)	10024436
	Liddle's syndrome (PT)	10052313
	Limb hypoplasia congenital (PT)	10048575
	Limb malformation (PT)	10024500
	Limb reduction defect (PT)	10024503
	Lipid proteinosis (PT)	10051661
	Lipidosis (PT)	10024585
	Lipodermoid tumour (PT)	10073484
	Lipomeningocele (PT)	10050084
	Lissencephaly (PT)	10048911
	Loeys-Dietz syndrome (PT)	10081284
	Long QT syndrome congenital (PT)	10057926
	Long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (PT)	10072653
	Low set ears (PT)	10024929
	Lown-Ganong-Levine syndrome (PT)	10024984
	Lowry-Wood syndrome (PT)	10062600
	Lumbarisation (PT)	10063410

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Lymphangiectasia intestinal congenital (PT)	10054722
	Lysinuric protein intolerance (PT)	10058300
	Lysosomal acid lipase deficiency (PT)	10077267
	MELAS syndrome (PT)	10053872
	MLASA syndrome (PT)	10078801
	MPL gene mutation (PT)	10084614
	MYH9-related disease (PT)	10079437
	Macrocephaly (PT)	10050183
	Macrocheilia (PT)	10025378
	Macrocornea (PT)	10059253
	Macroductyly (PT)	10025386
	Macrogenia (PT)	10025387
	Macroglossia (PT)	10025391
	Macrognothia (PT)	10052658
	Macrostomia (PT)	10025395
	Macrotia (PT)	10025396
	Macular dystrophy congenital (PT)	10025412
	Majeed's syndrome (PT)	10072223
	Malformation biliary (PT)	10025523
	Malformation venous (PT)	10025532
	Mandibulofacial dysostosis (PT)	10051456
	Mannose-binding lectin deficiency (PT)	10083190
	Maple syrup disease (PT)	10026817
	Marcus Gunn syndrome (PT)	10064583
	Marfan's syndrome (PT)	10026829
	Maxillonasal dysplasia (PT)	10075843
	Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome (PT)	10065148
	Mazabraud's syndrome (PT)	10081724

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	McLeod neuroacanthocytosis syndrome (PT)	10081507
	Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (PT)	10072654
	Meier-Gorlin syndrome (PT)	10070612
	Melanocortin 4 receptor deficiency (PT)	10084582
	Melkersson-Rosenthal syndrome (PT)	10027166
	Membranous lipodystrophy (PT)	10065127
	Meningocele (PT)	10027266
	Meningomyelocele (PT)	10027287
	Menkes' syndrome (PT)	10027294
	Mesoblastic nephroma (PT)	10070665
	Mesonephric duct cyst (PT)	10027405
	Metabolic myopathy (PT)	10068836
	Metachromatic leukodystrophy (PT)	10067609
	Metaphyseal dysplasia (PT)	10066147
	Metatarsus primus varus (PT)	10027489
	Metatropic dysplasia (PT)	10082970
	Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency (PT)	10070309
	Methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation (PT)	10074753
	Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (PT)	10069666
	Methylmalonic aciduria (PT)	10059521
	Mevalonate kinase deficiency (PT)	10072221
	Mevalonic aciduria (PT)	10072219
	Microcephaly (PT)	10027534
	Microcheilia (PT)	10027535
	Microcolon (PT)	10073456
	Microcornea (PT)	10057414
	Microencephaly (PT)	10068320
	Microgenia (PT)	10027541

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity		Microglossia (PT)			10027542
		Micrognathia (PT)			10027543
		Microorchidism (PT)			10080650
		Micropenis (PT)			10071706
		Microphthalmos (PT)			10027548
		Microstomia (PT)			10027553
		Microtia (PT)			10027555
		Microvillous inclusion disease (PT)			10068494
		Mismatch repair cancer syndrome (PT)			10077888
		Mitochondrial DNA deletion (PT)			10051403
		Mitochondrial DNA depletion (PT)			10059396
		Mitochondrial DNA duplication (PT)			10052640
		Mitochondrial DNA mutation (PT)			10052641
		Mitochondrial cardiomyopathy (PT)			10084364
		Mitochondrial encephalomyopathy (PT)			10058799
		Mitochondrial enzyme deficiency (PT)			10067729
		Mitochondrial hepatopathy (PT)			10062938
		Mitochondrial myopathy (PT)			10027710
		Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy (PT)			10065271
		Mitral valve atresia (PT)			10066800
		Mitral valve hypoplasia (PT)			10049211
		Mittendorf dot (PT)			10076031
		Mobile caecum syndrome (PT)			10074307
		Moebius II syndrome (PT)			10027802
		Molybdenum cofactor deficiency (PT)			10069687
		Monolid eyes (PT)			10081275
		Monopodia (PT)			10049214
		Morgagni-Stewart-Morel syndrome (PT)			10081545

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Morning glory syndrome (PT)	10027974
	Morton's syndrome (PT)	10079320
	Mosaicism (PT)	10068052
	Mount-Reback syndrome (PT)	10065658
	Muckle-Wells syndrome (PT)	10064569
	Mucopolipidosis (PT)	10072939
	Mucopolipidosis type I (PT)	10072927
	Mucopolipidosis type II (PT)	10072928
	Mucopolipidosis type III (PT)	10072929
	Mucopolipidosis type IV (PT)	10072930
	Mucopolysaccharidosis (PT)	10028093
	Mucopolysaccharidosis I (PT)	10056886
	Mucopolysaccharidosis II (PT)	10056889
	Mucopolysaccharidosis III (PT)	10056890
	Mucopolysaccharidosis IV (PT)	10028095
	Mucopolysaccharidosis IX (PT)	10081679
	Mucopolysaccharidosis V (PT)	10056891
	Mucopolysaccharidosis VI (PT)	10056892
	Mucopolysaccharidosis VII (PT)	10056893
	Muir-Torre syndrome (PT)	10063042
	Multiple carboxylase deficiency (PT)	10028176
	Multiple cardiac defects (PT)	10028178
	Multiple congenital abnormalities (PT)	10028182
	Multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis (PT)	10077859
	Multiple endocrine neoplasia (PT)	10051747
	Multiple endocrine neoplasia Type 1 (PT)	10073150
	Multiple endocrine neoplasia Type 2 (PT)	10073149
	Multiple endocrine neoplasia Type 2A (PT)	10073148

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Multiple endocrine neoplasia Type 2B (PT)	10073151
	Multiple epiphyseal dysplasia (PT)	10028197
	Multiple gastrointestinal atresias (PT)	10028210
	Multiple lentiginos syndrome (PT)	10062901
	Muscular dystrophy (PT)	10028356
	Mutagenic effect (PT)	10028400
	Myeloperoxidase deficiency (PT)	10074767
	Myocardial bridging (PT)	10052289
	Myoclonic dystonia (PT)	10084572
	Myoclonic epilepsy and ragged-red fibres (PT)	10069825
	Myotonia congenita (PT)	10028655
	Myotonic dystrophy (PT)	10068871
	N-acetylglutamate synthase deficiency (PT)	10071092
	N-ras gene mutation (PT)	10071972
	NAT1 polymorphism (PT)	10075772
	NAT2 polymorphism (PT)	10071600
	NPM1 gene mutation (PT)	10084615
	NR5A1 gene mutation (PT)	10084823
	NTRK gene fusion overexpression (PT)	10081769
	NUT gene mutation (PT)	10078296
	Naevus anaemicus (PT)	10069365
	Naevus flammeus (PT)	10067193
	Naevus spider congenital (PT)	10050896
	Nager syndrome (PT)	10084410
	Nail aplasia (PT)	10079732
	Nail-patella syndrome (PT)	10063431
	Nasopharyngeal atresia (PT)	10069701
	Neonatal alloimmune thrombocytopenia (PT)	10075149

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity				Neonatal haemochromatosis (PT)	10078355
				Neonatal leukaemia (PT)	10028958
				Neonatal lupus erythematosus (PT)	10057887
				Netherton's syndrome (PT)	10062909
				Neural tube defect (PT)	10052046
				Neuroacanthocytosis (PT)	10081506
				Neurodegeneration with brain iron accumulation disorder (PT)	10082633
				Neurofibromatosis (PT)	10029268
				Neuronal ceroid lipofuscinosis (PT)	10074607
				Neuronal migration disorder (PT)	10076677
				Neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa syndrome (PT)	10062940
				Neutrophil Fc gamma RIIIb deficiency (PT)	10082479
				Newborn persistent pulmonary hypertension (PT)	10053592
				Niemann-Pick disease (PT)	10029403
				Nievergelt-Pearlman syndrome (PT)	10083492
				Nijmegen breakage syndrome (PT)	10067857
				Non-compactio cardiomyopathy (PT)	10079253
				Noonan syndrome (PT)	10029748
				Norrie's disease (PT)	10069760
				OHVIRA syndrome (PT)	10083351
				Ocular albinism (PT)	10065276
				Oculoauriculovertebral dysplasia (PT)	10051934
				Oculocerebrorenal syndrome (PT)	10051707
				Oculodentodigital dysplasia (PT)	10063691
				Oculopharyngeal dystrophy (PT)	10052181
				Odontogenic cyst (PT)	10063413
				Odontoma (PT)	10083400
				Oesophageal atresia (PT)	10030146

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity		Oesophageal cyst (PT)			10079063
		Oestrogen receptor gene overexpression (PT)			10071983
		Ogden syndrome (PT)			10082376
		Olfacto genital dysplasia (PT)			10053142
		Olfactory nerve agenesis (PT)			10072941
		Olmsted syndrome (PT)			10068842
		Omenn syndrome (PT)			10069097
		Opitz trigonocephaly syndrome (PT)			10083975
		Opitz-G/BBB syndrome (PT)			10079435
		Optic disc pit (PT)			10079967
		Optic nerve hypoplasia (PT)			10062942
		Oral-facial-digital syndrome type II (PT)			10078419
		Ornithine transcarbamoylase deficiency (PT)			10052450
		Oroticaciduria congenital (PT)			10052773
		Os trigonum (PT)			10069805
		Osteogenesis imperfecta (PT)			10031243
		Osteopathia striata (PT)			10073776
		Osteopetrosis (PT)			10031280
		Osteopoikilosis (PT)			10031281
		Osteoporosis-pseudoglioma syndrome (PT)			10052452
		Ota's naevus (PT)			10051713
		Otocephaly (PT)			10058118
		Otopalatodigital spectrum disorder (PT)			10084408
		Otospondylomegaepiphyseal dysplasia (PT)			10084407
		Ovarian agenesis (PT)			10033120
		Ovarian hypoplasia (PT)			10079495
		Oxycephaly (PT)			10080833
		PAPSS2 gene mutation (PT)			10081833

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	PHACES syndrome (PT)	10068032
	PIK3CA related overgrowth spectrum (PT)	10081236
	PIK3CA-activated mutation (PT)	10081234
	PRPF8 gene mutation (PT)	10084607
	PSTPIP1-associated myeloid-related proteinaemia inflammatory syndrome (PT)	10081947
	PTEN gene mutation (PT)	10071986
	PTPN11 gene mutation (PT)	10084624
	Pachydermoperiostosis (PT)	10051686
	Pachygyria (PT)	10048910
	Pachyonychia congenita (PT)	10080088
	Pallister W syndrome (PT)	10084236
	Pallister-Killian syndrome (PT)	10080297
	Pancreas divisum (PT)	10069419
	Papillon-Lefevre syndrome (PT)	10082856
	Parachute mitral valve (PT)	10064192
	Paranasal sinus aplasia (PT)	10074401
	Paranasal sinus hypoplasia (PT)	10082941
	Parkes-Weber syndrome (PT)	10075554
	Paroxysmal extreme pain disorder (PT)	10081856
	Patent ductus arteriosus (PT)	10034130
	Pearson's syndrome (PT)	10062941
	Pectus carinatum (PT)	10034203
	Pectus excavatum (PT)	10034204
	Pelizaeus-Merzbacher disease (PT)	10067610
	Pelvic kidney (PT)	10034259
	Pendred syndrome (PT)	10080398
	Penile torsion (PT)	10070235
	Penoscrotal fusion (PT)	10064951

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Penoscrotal transposition (PT)	10067287
	Penta X syndrome (PT)	10082382
	Periodontal congenital anomaly (PT)	10057476
	Perry syndrome (PT)	10079207
	Persistent Muellerian duct syndrome (PT)	10081352
	Persistent cloaca (PT)	10069442
	Persistent foetal circulation (PT)	10034708
	Persistent left superior vena cava (PT)	10064193
	Persistent pupillary membrane (PT)	10070872
	Persistent urogenital sinus (PT)	10059800
	Peutz-Jeghers syndrome (PT)	10034764
	Pfeiffer syndrome (PT)	10082289
	Phakomatosis (PT)	10048734
	Phalangeal agenesis (PT)	10054879
	Phalangeal hypoplasia (PT)	10049212
	Phelan-McDermid syndrome (PT)	10082417
	Phenylketonuria (PT)	10034872
	Phimosis (PT)	10034878
	Phytosterolaemia (PT)	10063985
	Piebaldism (PT)	10084262
	Pilonidal cyst congenital (PT)	10054019
	Plagiocephaly (PT)	10048586
	Plasminogen activator inhibitor polymorphism (PT)	10071045
	Plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency (PT)	10082567
	Platelet glycoprotein gene mutation (PT)	10071024
	Platelet storage pool deficiency (PT)	10084190
	Platelet-derived growth factor receptor gene mutation (PT)	10075655
	Platelet-derived growth factor receptor overexpression (PT)	10071984

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity		Platonychia (PT)			10072590
		Platybasia (PT)			10057115
		Platyspondylia (PT)			10068629
		Poland's syndrome (PT)			10036007
		Polycystic liver disease (PT)			10048834
		Polydactyly (PT)			10036063
		Polymicrogyria (PT)			10073489
		Polyorchidism (PT)			10081542
		Popliteal pterygium syndrome (PT)			10079892
		Porencephaly (PT)			10036172
		Porokeratosis (PT)			10036175
		Porphyria (PT)			10036181
		Porphyria acute (PT)			10036182
		Porphyria non-acute (PT)			10036186
		Porphyrin metabolism disorder (PT)			10061356
		Porphyrinuria (PT)			10036193
		Portal venous system anomaly (PT)			10076609
		Postauricular fistula (PT)			10036329
		Posterior segment of eye anomaly congenital (PT)			10053202
		Potter's syndrome (PT)			10036462
		Prader-Willi syndrome (PT)			10036476
		Preauricular cyst (PT)			10036509
		Preduodenal portal vein (PT)			10059798
		Preternatural anus (PT)			10064917
		Primary cerebellar degeneration (PT)			10036686
		Primary ciliary dyskinesia (PT)			10069713
		Primary coenzyme Q10 deficiency (PT)			10084107
		Primary familial brain calcification (PT)			10078822

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events	MedDRA code
	Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	
Reproductive toxicity	Primary familial hypomagnesaemia (PT)	10076626
	Primary hypercholesterolaemia (PT)	10077965
	Primary hyperoxaluria (PT)	10084111
	Primary immunodeficiency syndrome (PT)	10064859
	Primary insulin like growth factor-1 deficiency (PT)	10071079
	Pro-opiomelanocortin deficiency (PT)	10083937
	Progeria (PT)	10036794
	Progesterone receptor gene overexpression (PT)	10071985
	Progressive cerebellar degeneration (PT)	10036801
	Progressive external ophthalmoplegia (PT)	10036802
	Progressive familial intrahepatic cholestasis (PT)	10076033
	Prominent epicanthal folds (PT)	10065273
	Protein C deficiency (PT)	10051298
	Protein S deficiency (PT)	10051292
	Proteus syndrome (PT)	10074067
	Protuberant ear (PT)	10071232
	Proximal focal femoral deficiency (PT)	10078473
	Pseudocholinesterase deficiency (PT)	10062674
	Pseudohermaphroditism (PT)	10037122
	Pseudohermaphroditism female (PT)	10037123
	Pseudohermaphroditism male (PT)	10037124
	Pseudohypoadosteronism (PT)	10080593
	Pseudohypoparathyroidism (PT)	10037126
	Pseudotruncus arteriosus (PT)	10050053
	Pseudoxanthoma elasticum (PT)	10037150
	Pterygium colli (PT)	10051972
	Pulmonary aplasia (PT)	10037322
	Pulmonary arteriovenous fistula (PT)	10037332

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity				Pulmonary artery atresia (PT)	10037337
				Pulmonary artery stenosis congenital (PT)	10037339
				Pulmonary hypoplasia (PT)	10037407
				Pulmonary lymphangiectasia (PT)	10073661
				Pulmonary malformation (PT)	10037419
				Pulmonary sequestration (PT)	10059160
				Pulmonary valve stenosis congenital (PT)	10037451
				Pycnodysostosis (PT)	10082973
				Pyloric stenosis (PT)	10037621
				Pyogenic sterile arthritis pyoderma gangrenosum and acne syndrome (PT)	10072222
				Pyruvate carboxylase deficiency (PT)	10077944
				Pyruvate dehydrogenase complex deficiency (PT)	10084109
				Pyruvate kinase deficiency anaemia (PT)	10037682
				RET gene mutation (PT)	10071987
				ROS1 gene rearrangement (PT)	10082790
				RPE65 gene mutation (PT)	10082888
				RUNX1 gene mutation (PT)	10084620
				Rapid-onset dystonia-parkinsonism (PT)	10083658
				Rathke's cleft cyst (PT)	10058969
				Rectal atresia (PT)	10038031
				Red blood cell enzymes abnormal (PT)	10049191
				Refsum's disease (PT)	10038275
				Renal aplasia (PT)	10064655
				Renal arteriovenous malformation (PT)	10038368
				Renal dysplasia (PT)	10038433
				Renal fusion anomaly (PT)	10068033
				Renal hypoplasia (PT)	10049102
			Renal malposition (PT)	10072019	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Renal vessel congenital anomaly (PT)	10038552
	Reproductive tract hypoplasia, male (PT)	10057858
	Respiratory tract malformation (PT)	10038733
	Retinal anomaly congenital (PT)	10038821
	Retinal arteriovenous malformation (PT)	10038824
	Retinal coloboma (PT)	10052643
	Retinitis pigmentosa (PT)	10038914
	Retinopathy congenital (PT)	10050706
	Retinoschisis congenital (PT)	10038938
	Rett syndrome (PT)	10077709
	Rhesus haemolytic disease of newborn (PT)	10039037
	Rib hypoplasia (PT)	10048893
	Rib synostosis (PT)	10076624
	Riedel lobe (PT)	10084530
	Right aortic arch (PT)	10067407
	Right ventricle outflow tract obstruction (PT)	10064195
	Right ventricular false tendon (PT)	10080132
	Right-to-left cardiac shunt (PT)	10076605
	Riley-Day syndrome (PT)	10039179
	Ring chromosome (PT)	10081894
	Rippling muscle disease (PT)	10069417
	Roberts syndrome (PT)	10084326
	Robinow syndrome (PT)	10084325
	Rotor's syndrome (PT)	10039234
	Rubinstein-Taybi syndrome (PT)	10039281
	SADDAN syndrome (PT)	10082381
	SATB2-associated syndrome (PT)	10083270
	SF3B1 gene mutation (PT)	10084621

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity		SRSF2 gene mutation (PT)			10084608
		STAG2 gene mutation (PT)			10084616
		Sacral hypoplasia (PT)			10056659
		Sacralisation (PT)			10064932
		Saposin C deficiency (PT)			10083307
		Sarcoglycanopathy (PT)			10083931
		Sarcosinaemia (PT)			10059299
		Scaphocephaly (PT)			10049426
		Schimke immunoosseous dysplasia (PT)			10048699
		Schinzel syndrome (PT)			10084409
		Schinzel-Giedion syndrome (PT)			10063540
		Schizencephaly (PT)			10073487
		Schmid Fraccaro syndrome (PT)			10083957
		Schwartz Jampel syndrome (PT)			10082378
		Scimitar syndrome (PT)			10051951
		Sclerotylosis (PT)			10070504
		Sebaceous naevus (PT)			10039785
		Senior-Loken syndrome (PT)			10084074
		Sensory neuropathy hereditary (PT)			10040037
		Septate hymen (PT)			10068484
		Septo-optic dysplasia (PT)			10067159
		Septum pellucidum agenesis (PT)			10062267
		Sertoli-cell-only syndrome (PT)			10066833
		Severe myoclonic epilepsy of infancy (PT)			10073677
		Severe primary insulin like growth factor-1 deficiency (PT)			10083342
		Sex chromosome abnormality (PT)			10061513
		Shawl scrotum (PT)			10080319
	Shone complex (PT)			10066802	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Short stature homeobox gene mutation (PT)	10082164
	Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (PT)	10072655
	Shprintzen-Goldberg syndrome (PT)	10082234
	Shwachman-Diamond syndrome (PT)	10067940
	Sickle cell anaemia (PT)	10040641
	Sickle cell disease (PT)	10040644
	Sickle cell trait (PT)	10040650
	Silver-Russell syndrome (PT)	10062282
	Single atrium (PT)	10083205
	Single umbilical artery (PT)	10049807
	Sirenomelia (PT)	10072457
	Sjogren-Larsson syndrome (PT)	10048676
	Skeletal dysplasia (PT)	10072610
	Skin hypoplasia (PT)	10040869
	Skin malformation (PT)	10040888
	Skull malformation (PT)	10062348
	Smith-Lemli-Opitz syndrome (PT)	10078573
	Smith-Magenis syndrome (PT)	10081680
	Sotos' syndrome (PT)	10064387
	Special senses congenital anomaly (PT)	10041420
	Spherophakia (PT)	10041513
	Spina bifida (PT)	10041524
	Spina bifida cystica (PT)	10071011
	Spina bifida occulta (PT)	10041525
	Spinal muscular atrophy (PT)	10041582
	Spinal vessel congenital anomaly (PT)	10041603
	Spine malformation (PT)	10041611
	Spleen malformation (PT)	10062350

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Splenic hamartoma (PT)	10076586
	Split hand nystagmus syndrome (PT)	10084376
	Spondyloepiphyseal dysplasia (PT)	10062920
	Stahl's ear (PT)	10083305
	Stargardt's disease (PT)	10062766
	Steatocystoma multiplex (PT)	10048905
	Stickler's syndrome (PT)	10063402
	Sticky platelet syndrome (PT)	10068788
	Strabismus congenital (PT)	10042161
	Straddling tricuspid valve (PT)	10083223
	Sturge-Weber syndrome (PT)	10042265
	Sucrase-isomaltase deficiency (PT)	10066387
	Supernumerary nipple (PT)	10042571
	Supernumerary rib (PT)	10084170
	Supernumerary vertebra (PT)	10077919
	Swyer syndrome (PT)	10084327
	Syndactyly (PT)	10042778
	Synostosis (PT)	10042856
	Syringomyelia (PT)	10042928
	Systemic right ventricle (PT)	10083204
	TET2 gene mutation (PT)	10084622
	TORCH infection (PT)	10082952
	TP53 gene mutation (PT)	10084609
	TRPV4 gene mutation (PT)	10081831
	Talipes (PT)	10043101
	Tangier disease (PT)	10051875
	Telangiectasia congenital (PT)	10061575
	Teratogenicity (PT)	10043275

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity		Testicular dysplasia (PT)			10059271
		Testotoxicosis (PT)			10063654
		Tetrahydrobiopterin deficiency (PT)			10069116
		Thalassaemia (PT)			10043388
		Thalassaemia alpha (PT)			10043390
		Thalassaemia beta (PT)			10043391
		Thalassaemia minor (PT)			10043393
		Thalassaemia sickle cell (PT)			10043395
		Thalidomide embryopathy (PT)			10071249
		Thanatophoric dwarfism (PT)			10049808
		Thiopurine methyltransferase polymorphism (PT)			10075641
		Thrombocytopenia-absent radius syndrome (PT)			10071719
		Thymus hypoplasia (PT)			10052645
		Thyroglossal cyst (PT)			10051320
		Thyroglossal fistula (PT)			10062601
		Thyroid hemiagenesis (PT)			10077609
		Thyroid malformation (PT)			10062125
		Tibial agenesis (PT)			10079730
		Tibial torsion (PT)			10064515
		Tilted disc syndrome (PT)			10079368
		Timothy syndrome (PT)			10079205
		Tooth discolouration congenital (PT)			10044033
		Tooth hypoplasia (PT)			10044041
		Tooth malformation hereditary (PT)			10044047
		Tornwaldt cyst (PT)			10078492
		Tourette's disorder (PT)			10044126
		Tracheal atresia (PT)			10054955
		Tracheal web (PT)			10077940

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Tracheo-oesophageal fistula (PT)	10044310
	Tracheobronchomegaly (PT)	10044316
	Transcobalamin deficiency (PT)	10084086
	Transgenerational epigenetic inheritance (PT)	10083374
	Transitional vertebrae (PT)	10074306
	Transmembrane receptor tyrosine kinase overexpression (PT)	10071991
	Transposition of the great vessels (PT)	10044443
	Trichorhinophalangeal syndrome (PT)	10051956
	Trifunctional protein deficiency (PT)	10077949
	Trimethylaminuria (PT)	10068233
	Triple A syndrome (PT)	10073592
	Trisomy 11 (PT)	10044685
	Trisomy 12 (PT)	10063092
	Trisomy 13 (PT)	10044686
	Trisomy 14 (PT)	10071762
	Trisomy 15 (PT)	10062757
	Trisomy 16 (PT)	10081933
	Trisomy 17 (PT)	10053925
	Trisomy 18 (PT)	10053884
	Trisomy 21 (PT)	10044688
	Trisomy 22 (PT)	10044689
	Trisomy 4p (PT)	10080079
	Trisomy 8 (PT)	10053871
	Trisomy 9 (PT)	10071547
	Truncus arteriosus persistent (PT)	10044703
	Tuberous sclerosis complex (PT)	10080584
	Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (PT)	10067774
	Turner's syndrome (PT)	10045181

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity				Twin reversed arterial perfusion sequence malformation (PT)	10073455
				Tympanomeningeal fissure (PT)	10081914
				Type I hyperlipidaemia (PT)	10060749
				Type II hyperlipidaemia (PT)	10045254
				Type III hyperlipidaemia (PT)	10060751
				Type IIa hyperlipidaemia (PT)	10045261
				Type IIb hyperlipidaemia (PT)	10045263
				Type IV hyperlipidaemia (PT)	10060753
				Type V hyperlipidaemia (PT)	10060755
				Tyrosinaemia (PT)	10063443
				Tyrosine kinase mutation (PT)	10071990
				U2AF1 gene mutation (PT)	10084617
				UGT1A1 gene mutation (PT)	10071988
				UGT1A1 gene polymorphism (PT)	10075771
				Uhl's anomaly (PT)	10048951
				Umbilical artery hypoplasia (PT)	10045445
				Umbilical malformation (PT)	10045469
				Unicuspid aortic valve (PT)	10081548
				Univentricular heart (PT)	10045545
				Urachal abnormality (PT)	10066125
				Urea cycle disorder (PT)	10080020
				Ureteric atresia (PT)	10078351
				Urethral atresia (PT)	10064895
				Urethral valves (PT)	10046479
				Urinary tract malformation (PT)	10046580
				Usher's syndrome (PT)	10063396
				Uterine aplasia (PT)	10067704
				Uterine cervix canal atresia (PT)	10082605

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity				Uterine cervix hypoplasia (PT)	10063120
				Uterine hypoplasia (PT)	10063146
				Uvula aplasia (PT)	10053506
				VACTERL syndrome (PT)	10066022
				VKORC1 gene polymorphism (PT)	10075776
				Vaginal atresia (PT)	10046879
				Vaginal hypoplasia (PT)	10053843
				Vaginal septum (PT)	10064513
				Vascular endothelial growth factor overexpression (PT)	10071989
				Vascular malformation (PT)	10074979
				Vein of Galen aneurysmal malformation (PT)	10077889
				Velo-cardio-facial syndrome (PT)	10066430
				Venolymphatic malformation (PT)	10079880
				Venous angioma of brain (PT)	10053485
				Ventricular hypoplasia (PT)	10047296
				Ventricular septal defect (PT)	10047298
				Vertebral artery hypoplasia (PT)	10066907
				Vertical talus (PT)	10066242
				Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (PT)	10072656
				Vestibulocerebellar syndrome (PT)	10080748
				Virilism foetal (PT)	10047487
				Vitello-intestinal duct remnant (PT)	10066969
				Von Hippel-Lindau disease (PT)	10047716
				Von Willebrand's disease (PT)	10047715
				Von Willebrand's disease gene carrier (PT)	10080844
				WT1 gene mutation (PT)	10084623
				Waardenburg syndrome (PT)	10069203
				Wagner's disease (PT)	10063383

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Weaver syndrome (PT)	10083271
	Weill-Marchesani syndrome (PT)	10064963
	Welander distal myopathy (PT)	10078052
	Werner's syndrome (PT)	10049429
	Wildervanck syndrome (PT)	10069402
	Williams syndrome (PT)	10049644
	Winchester syndrome (PT)	10078901
	Wiskott-Aldrich syndrome (PT)	10047992
	Wolf-Hirschhorn syndrome (PT)	10050361
	Wolff-Parkinson-White syndrome congenital (PT)	10049291
	Wolfram syndrome (PT)	10078338
	Woodhouse-Sakati syndrome (PT)	10082379
	Wyburn Mason's syndrome (PT)	10048661
	X-linked chromosomal disorder (PT)	10056554
	X-linked intellectual disability, Siderius type (PT)	10082377
	X-linked lymphoproliferative syndrome (PT)	10068348
	XXX syndrome (PT)	10076910
	XXXY syndrome (PT)	10048228
	XXYY syndrome (PT)	10048230
	XYY syndrome (PT)	10056894
	Xeroderma pigmentosum (PT)	10048220
	Y-linked chromosomal disorder (PT)	10056555
	Young's syndrome (PT)	10063689
	ZRSR2 gene mutation (PT)	10084610
	Zeichi-Ceide syndrome (PT)	10084780
	Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim syndrome (PT)	10081208
	Zika virus associated birth defect (PT)	10081047
	Zika virus associated microencephaly (PT)	10081048

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Zika virus associated ocular birth defect (PT)	10081045
	Foetal disorders (SMQ) (narrow)	20000190
	Alpha 1 foetoprotein amniotic fluid abnormal (PT)	10001776
	Alpha 1 foetoprotein amniotic fluid decreased (PT)	10060746
	Alpha 1 foetoprotein amniotic fluid increased (PT)	10001778
	Amniocentesis abnormal (PT)	10001959
	Amniorrhoea (PT)	10051641
	Amniorrhoea (PT)	10066470
	Amnioscopy abnormal (PT)	10001965
	Amniotic cavity disorder (PT)	10060936
	Amniotic cavity infection (PT)	10060937
	Amniotic fluid erythropoietin level increased (PT)	10064845
	Amniotic fluid index abnormal (PT)	10067079
	Amniotic fluid volume decreased (PT)	10063356
	Amniotic fluid volume increased (PT)	10063357
	Amniotic infection syndrome of Blane (PT)	10051407
	Anaesthetic complication foetal (PT)	10052850
	Angiotensin converting enzyme inhibitor foetopathy (PT)	10051098
	Baseline foetal heart rate variability disorder (PT)	10074638
	Biopsy chorionic villous abnormal (PT)	10048537
	Biopsy foetal abnormal (PT)	10058370
	Bradycardia foetal (PT)	10006094
	Cerebral haemorrhage foetal (PT)	10050157
	Cerebral infarction foetal (PT)	10008119
	Chronic villitis of unknown etiology (PT)	10072271
	Cordocentesis (PT)	10066447
	Diabetic foetopathy (PT)	10059116
	Diethylstilboestrol syndrome (PT)	10012780

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity				Discordant twin (PT)	10069150
				Ductus arteriosus stenosis foetal (PT)	10013808
				Enlarged foetal cisterna magna (PT)	10081422
				Erythroblastosis foetalis (PT)	10015251
				Foetal acidosis (PT)	10050347
				Foetal alcohol syndrome (PT)	10016845
				Foetal anaemia (PT)	10077577
				Foetal anticonvulsant syndrome (PT)	10066485
				Foetal arrhythmia (PT)	10016847
				Foetal biophysical profile score abnormal (PT)	10078124
				Foetal biophysical profile score equivocal (PT)	10078123
				Foetal cardiac arrest (PT)	10084280
				Foetal cardiac disorder (PT)	10052088
				Foetal cerebrovascular disorder (PT)	10053601
				Foetal chromosome abnormality (PT)	10064041
				Foetal compartment fluid collection (PT)	10077628
				Foetal cystic hygroma (PT)	10052011
				Foetal damage (PT)	10016852
				Foetal disorder (PT)	10061157
				Foetal distress syndrome (PT)	10016855
				Foetal gastrointestinal tract imaging abnormal (PT)	10077579
				Foetal growth abnormality (PT)	10077582
				Foetal growth restriction (PT)	10070531
				Foetal heart rate abnormal (PT)	10051139
				Foetal heart rate acceleration abnormality (PT)	10074642
				Foetal heart rate deceleration abnormality (PT)	10074636
				Foetal heart rate decreased (PT)	10051136
				Foetal heart rate disorder (PT)	10061158

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Foetal heart rate increased (PT)	10051138
	Foetal heart rate indeterminate (PT)	10079882
	Foetal hypokinesia (PT)	10068461
	Foetal macrosomia (PT)	10053700
	Foetal malformation (PT)	10060919
	Foetal malnutrition (PT)	10016862
	Foetal megacystis (PT)	10073660
	Foetal methotrexate syndrome (PT)	10071183
	Foetal monitoring abnormal (PT)	10071507
	Foetal movement disorder (PT)	10077576
	Foetal musculoskeletal imaging abnormal (PT)	10077580
	Foetal non-stress test abnormal (PT)	10071516
	Foetal placental thrombosis (PT)	10072240
	Foetal renal imaging abnormal (PT)	10077581
	Foetal renal impairment (PT)	10078987
	Foetal retinoid syndrome (PT)	10073720
	Foetal surgery (PT)	10080563
	Foetal tachyarrhythmia (PT)	10077575
	Foetal therapeutic procedure (PT)	10057294
	Foetal warfarin syndrome (PT)	10051445
	Foetal-maternal haemorrhage (PT)	10016871
	Gestational age test abnormal (PT)	10072479
	Haemorrhage foetal (PT)	10061191
	Hydrops foetalis (PT)	10020529
	Hypocalvaria (PT)	10073670
	Hypopituitarism foetal (PT)	10021068
	Intrauterine infection (PT)	10056254
	Maternal condition affecting foetus (PT)	10057673

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Maternal death affecting foetus (PT)	10026912
	Maternal drugs affecting foetus (PT)	10026923
	Maternal hypertension affecting foetus (PT)	10026924
	Meconium in amniotic fluid (PT)	10051133
	Meconium increased (PT)	10027059
	Meconium peritonitis (PT)	10058113
	Meconium stain (PT)	10057028
	Mirror syndrome (PT)	10068875
	Nonreassuring foetal heart rate pattern (PT)	10074641
	Oligohydramnios (PT)	10030289
	Omphalorrhexis (PT)	10064270
	Paternal drugs affecting foetus (PT)	10050425
	Polyhydramnios (PT)	10036079
	Prenatal screening test abnormal (PT)	10069151
	Radiation injury affecting foetus (PT)	10053602
	Sinusoidal foetal heart rate pattern (PT)	10074643
	Tachycardia foetal (PT)	10043074
	Thalidomide embryopathy (PT)	10071249
	Twin reversed arterial perfusion sequence malformation (PT)	10073455
	Ultrasound antenatal screen abnormal (PT)	10045400
	Ultrasound foetal abnormal (PT)	10077578
	Umbilical artery vascular resistance increased (PT)	10084637
	Umbilical cord abnormality (PT)	10048596
	Umbilical cord around neck (PT)	10045447
	Umbilical cord compression (PT)	10045451
	Umbilical cord cyst (PT)	10079122
	Umbilical cord haemorrhage (PT)	10064534
	Umbilical cord occlusion (PT)	10076714

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Umbilical cord prolapse (PT)	10045452
	Umbilical cord short (PT)	10045453
	Umbilical cord thrombosis (PT)	10071652
	Umbilical cord vascular disorder (PT)	10045454
	Vesicoamniotic shunt (PT)	10068236
	Virilism foetal (PT)	10047487
	Lactation related topics (incl neonatal exposure through breast milk) (SMQ) (narrow)	20000187
	Functional lactation disorders (SMQ) (narrow)	20000188
	Breast milk discolouration (PT)	10058665
	Breast milk odour abnormal (PT)	10080335
	Galactocele (PT)	10017590
	Galactostasis (PT)	10060710
	Lactation disorder (PT)	10061261
	Lactation inhibition therapy (PT)	10069058
	Lactation puerperal increased (PT)	10023671
	Lactation stimulation therapy (PT)	10079806
	Mastitis (PT)	10026883
	Mastitis bacterial (PT)	10065212
	Mastitis fungal (PT)	10065211
	Mastitis postpartum (PT)	10026889
	Neonatal insufficient breast milk syndrome (PT)	10072188
	Nipple infection (PT)	10029419
	Nipple inflammation (PT)	10064043
	Retracted nipple (PT)	10038944
	Suppressed lactation (PT)	10042576
	Viral mastitis (PT)	10074560
	Neonatal exposures via breast milk (SMQ) (narrow)	20000189
	Exposure via breast milk (PT)	10080751

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Intoxication by breast feeding (PT)	10049999
	Maternal exposure during breast feeding (PT)	10080752
	Neonatal disorders (SMQ) (narrow)	20000191
	Acne infantile (PT)	10000507
	Administration site reaction neonatal (PT)	10082193
	Adrenocortical insufficiency neonatal (PT)	10001391
	Agitation neonatal (PT)	10001500
	Alveolar capillary dysplasia (PT)	10077023
	Anaemia neonatal (PT)	10002068
	Anaesthetic complication neonatal (PT)	10052851
	Aorticopulmonary window repair (PT)	10066834
	Apgar score abnormal (PT)	10056850
	Apgar score low (PT)	10002944
	Arrhythmia neonatal (PT)	10003124
	Arterial switch operation (PT)	10066129
	Atelectasis neonatal (PT)	10003599
	Atrial septal defect repair (PT)	10003667
	Atrial switch operation (PT)	10068964
	Balloon atrial septostomy (PT)	10064200
	Birth defect correction (PT)	10081218
	Birth trauma (PT)	10004954
	Blood loss anaemia neonatal (PT)	10005644
	Bradycardia neonatal (PT)	10056471
	Breast engorgement in newborn (PT)	10006241
	Bronchopulmonary dysplasia (PT)	10006475
	Caput succedaneum (PT)	10056311
	Cardiac arrest neonatal (PT)	10007516
	Cardio-respiratory arrest neonatal (PT)	10007618

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Cardiomyopathy neonatal (PT)	10050111
	Cephalhaematoma (PT)	10008014
	Cerebral haemorrhage neonatal (PT)	10008112
	Circulatory failure neonatal (PT)	10009196
	Cleft lip repair (PT)	10056999
	Cleft palate repair (PT)	10009272
	Coagulation disorder neonatal (PT)	10009732
	Collodion baby (PT)	10009926
	Coma neonatal (PT)	10059497
	Constipation neonatal (PT)	10082190
	Coxsackie viral disease of the newborn (PT)	10011260
	Cranial nerve injury secondary to birth trauma (PT)	10011308
	Cranial sutures widening (PT)	10058604
	Craniosynostosis (PT)	10049889
	Cyanosis neonatal (PT)	10011705
	Death neonatal (PT)	10011912
	Delayed closure of cranial sutures (PT)	10054008
	Delayed fontanelle closure (PT)	10054034
	Developmental hip dysplasia (PT)	10073767
	Diarrhoea infectious neonatal (PT)	10012744
	Diarrhoea neonatal (PT)	10012743
	Discordant twin (PT)	10069150
	Disseminated intravascular coagulation in newborn (PT)	10013443
	Disturbance of thermoregulation of newborn (PT)	10074158
	Drug withdrawal syndrome neonatal (PT)	10013756
	Dry lung syndrome (PT)	10074163
	Dyskinesia neonatal (PT)	10013922
	Early infantile epileptic encephalopathy with burst-suppression (PT)	10071545

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity				Eczema infantile (PT)	10014198
				Encephalopathy neonatal (PT)	10014633
				Endocardial cushion defect repair (PT)	10014657
				Epileptic encephalopathy (PT)	10077380
				Erythema toxicum neonatorum (PT)	10056274
				Facial nerve injury due to birth trauma (PT)	10016056
				Familial infantile bilateral striatal necrosis (PT)	10077450
				Feeding intolerance (PT)	10076042
				Fever neonatal (PT)	10016562
				Fixed bowel loop (PT)	10074216
				Floppy infant (PT)	10051004
				Fontanelle bulging (PT)	10016945
				Fontanelle depressed (PT)	10053214
				Fracture of clavicle due to birth trauma (PT)	10017107
				Fryns syndrome (PT)	10075223
				Funisitis (PT)	10064502
				Gangrene neonatal (PT)	10017717
				Gasping syndrome (PT)	10069162
				Granulocytopenia neonatal (PT)	10018688
				Grey syndrome neonatal (PT)	10018723
				Group B streptococcus neonatal sepsis (PT)	10053588
				Haemolysis neonatal (PT)	10050190
				Haemorrhage neonatal (PT)	10061993
				Haemorrhagic disease of newborn (PT)	10019008
				Head circumference abnormal (PT)	10060043
				Hepatitis neonatal (PT)	10019785
				Hepatocellular damage neonatal (PT)	10019834
			Hepatosplenomegaly neonatal (PT)	10019848	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Herpes simplex virus conjunctivitis neonatal (PT)	10049458
	High-pitched crying (PT)	10052286
	Hygroma colli (PT)	10050249
	Hyperbilirubinaemia neonatal (PT)	10020580
	Hyperkinesia neonatal (PT)	10020652
	Hypertension neonatal (PT)	10049781
	Hypertonia neonatal (PT)	10048615
	Hypoglycaemia neonatal (PT)	10020994
	Hypokinesia neonatal (PT)	10021022
	Hypoplastic nasal cartilage (PT)	10074970
	Hypothermia neonatal (PT)	10050080
	Hypotonia neonatal (PT)	10021119
	Hypoventilation neonatal (PT)	10021134
	Immature larynx (PT)	10048855
	Immature respiratory system (PT)	10021412
	Inclusion conjunctivitis neonatal (PT)	10053991
	Incubator therapy (PT)	10056613
	Infant dyschezia (PT)	10082228
	Infant irritability (PT)	10082189
	Infant sedation (PT)	10082187
	Infantile acropustulosis (PT)	10083179
	Infantile apnoea (PT)	10077321
	Infantile back arching (PT)	10077276
	Infantile colic (PT)	10021746
	Infantile haemangioma (PT)	10075378
	Infantile scurvy (PT)	10021749
	Infantile spasms (PT)	10021750
	Infantile spitting up (PT)	10063338

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Infantile vomiting (PT)	10075315
	Injury to brachial plexus due to birth trauma (PT)	10022158
	Injury to spinal cord secondary to birth trauma (PT)	10022343
	Intoxication by breast feeding (PT)	10049999
	Intraventricular haemorrhage neonatal (PT)	10022841
	Isoimmune haemolytic disease (PT)	10023052
	Jaundice neonatal (PT)	10023138
	Johanson-Blizzard syndrome (PT)	10074947
	Junctional ectopic tachycardia (PT)	10074640
	Kernicterus (PT)	10023376
	Large for dates baby (PT)	10023789
	Late metabolic acidosis of newborn (PT)	10024004
	Lenticulostriatal vasculopathy (PT)	10073774
	Leukopenia neonatal (PT)	10050504
	Low birth weight baby (PT)	10067508
	Lymphocytopenia neonatal (PT)	10025279
	Meconium abnormal (PT)	10051132
	Meconium aspiration syndrome (PT)	10076496
	Meconium cyst (PT)	10074182
	Meconium ileus (PT)	10027058
	Meconium increased (PT)	10027059
	Meconium peritonitis (PT)	10058113
	Meconium plug syndrome (PT)	10057075
	Meconium stain (PT)	10057028
	Melaena neonatal (PT)	10049777
	Meningitis neonatal (PT)	10058780
	Meningoencephalitis herpes simplex neonatal (PT)	10053586
	Midline head position (PT)	10084324

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Myasthenia gravis neonatal (PT)	10028419
	Necrotising enterocolitis neonatal (PT)	10055667
	Neonatal Crohn's disease (PT)	10084237
	Neonatal alloimmune thrombocytopenia (PT)	10075149
	Neonatal alveolar aeration excessive (PT)	10028918
	Neonatal anoxia (PT)	10028921
	Neonatal anuria (PT)	10049778
	Neonatal asphyxia (PT)	10028923
	Neonatal aspiration (PT)	10059033
	Neonatal behavioural syndrome (PT)	10072605
	Neonatal bradyarrhythmia (PT)	10082054
	Neonatal candida infection (PT)	10028924
	Neonatal cardiac failure (PT)	10049780
	Neonatal cholestasis (PT)	10056528
	Neonatal complications of substance abuse (PT)	10061862
	Neonatal deafness (PT)	10080897
	Neonatal deformity (PT)	10082494
	Neonatal diabetes mellitus (PT)	10028933
	Neonatal disorder (PT)	10028934
	Neonatal dyspnoea (PT)	10084238
	Neonatal epileptic seizure (PT)	10082068
	Neonatal exchange blood transfusion (PT)	10028937
	Neonatal gastrointestinal disorder (PT)	10076388
	Neonatal gastrointestinal haemorrhage (PT)	10074159
	Neonatal haemochromatosis (PT)	10078355
	Neonatal hepatomegaly (PT)	10049995
	Neonatal hypoacusis (PT)	10080902
	Neonatal hypocalcaemia (PT)	10079306

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity		Neonatal hyponatraemia (PT)			10049222
		Neonatal hypoparathyroidism (PT)			10056974
		Neonatal hypotension (PT)			10049223
		Neonatal hypoxia (PT)			10050081
		Neonatal infection (PT)			10061308
		Neonatal infective mastitis (PT)			10028950
		Neonatal intestinal dilatation (PT)			10058934
		Neonatal intestinal obstruction (PT)			10028951
		Neonatal intestinal perforation (PT)			10074160
		Neonatal mucocutaneous herpes simplex (PT)			10053587
		Neonatal multi-organ failure (PT)			10050401
		Neonatal neuroblastoma (PT)			10049793
		Neonatal oversedation (PT)			10050395
		Neonatal pneumonia (PT)			10053584
		Neonatal pneumothorax (PT)			10082056
		Neonatal respiratory acidosis (PT)			10028966
		Neonatal respiratory alkalosis (PT)			10028967
		Neonatal respiratory arrest (PT)			10028968
		Neonatal respiratory depression (PT)			10028970
		Neonatal respiratory distress (PT)			10028973
		Neonatal respiratory distress syndrome (PT)			10028974
		Neonatal respiratory distress syndrome prophylaxis (PT)			10054933
		Neonatal respiratory failure (PT)			10028975
		Neonatal seizure (PT)			10082067
		Neonatal sinus bradycardia (PT)			10082188
		Neonatal sinus tachycardia (PT)			10082191
		Neonatal tachyarrhythmia (PT)			10082055
		Neonatal tachycardia (PT)			10049775

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity		Neonatal tachypnoea (PT)			10057183
		Neonatal testicular torsion (PT)			10075380
		Neonatal tetany (PT)			10057037
		Neonatal thyrotoxicosis (PT)			10028976
		Neonatal toxicity (PT)			10078986
		Neonatal warming therapy (PT)			10056585
		Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (PT)			10072968
		Neutropenia neonatal (PT)			10029358
		Norwood procedure (PT)			10068098
		Oedema neonatal (PT)			10061317
		Omphalitis (PT)			10030306
		Ophthalmia neonatorum (PT)			10030861
		Overfeeding of infant (PT)			10059260
		Parenteral nutrition associated liver disease (PT)			10074151
		Patent ductus arteriosus repair (PT)			10034131
		Perinatal HEV infection (PT)			10075233
		Perinatal HIV infection (PT)			10071049
		Perinatal brain damage (PT)			10056392
		Perinatal stroke (PT)			10073945
		Peripheral oedema neonatal (PT)			10049779
		Periventricular haemorrhage neonatal (PT)			10076706
		Periventricular leukomalacia (PT)			10052594
		Polycythaemia neonatorum (PT)			10060476
		Poor feeding infant (PT)			10075316
		Poor sucking reflex (PT)			10058605
		Poor weight gain neonatal (PT)			10050086
		Posthaemorrhagic hydrocephalus (PT)			10079859
		Postmature baby (PT)			10036392

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Postnatal growth restriction (PT)	10083523
	Premature baby (PT)	10036590
	Primary familial hypomagnesaemia (PT)	10076626
	Pulmonary air leakage (PT)	10067826
	Pulmonary dysmaturity syndrome (PT)	10053766
	Pulmonary haemorrhage neonatal (PT)	10082194
	Pulmonary lymphangiectasia (PT)	10073661
	Pulmonary oedema neonatal (PT)	10050459
	Purpura neonatal (PT)	10037557
	Pyloromyotomy (PT)	10037626
	Rash neonatal (PT)	10037871
	Renal failure neonatal (PT)	10038447
	Renal impairment neonatal (PT)	10049776
	Repair of imperforate rectum (PT)	10038570
	Respiratory disorder neonatal (PT)	10061484
	Respiratory tract haemorrhage neonatal (PT)	10038728
	Retinopathy of prematurity (PT)	10038933
	Rhesus incompatibility (PT)	10063676
	Sepsis neonatal (PT)	10040049
	Small fontanelle (PT)	10082319
	Small for dates baby (PT)	10041092
	Somnolence neonatal (PT)	10041350
	Sporadic infantile bilateral striatal necrosis (PT)	10077451
	Subarachnoid haemorrhage neonatal (PT)	10042317
	Subdural haemorrhage neonatal (PT)	10042365
	Subgaleal haematoma (PT)	10069510
	Subgaleal haemorrhage (PT)	10080900
	Sudden infant death syndrome (PT)	10042440

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Systemic-pulmonary artery shunt (PT)	10052717
	Tetanus neonatorum (PT)	10043378
	Tetralogy of Fallot repair (PT)	10067017
	Thrombocytopenia neonatal (PT)	10043557
	Thrombophlebitis neonatal (PT)	10043586
	Transient hypogammaglobulinaemia of infancy (PT)	10044388
	Transient hypothyroxinaemia of prematurity (PT)	10075901
	Transient neonatal pustular melanosis (PT)	10072688
	Transient tachypnoea of the newborn (PT)	10044403
	Tremor neonatal (PT)	10044575
	Truncus arteriosus repair (PT)	10081508
	Umbilical discharge (PT)	10072595
	Umbilical granuloma (PT)	10067731
	Umbilical sepsis (PT)	10045470
	Urinary tract infection neonatal (PT)	10046573
	Venous thrombosis neonatal (PT)	10064602
	Ventricular septal defect repair (PT)	10047301
	Vision abnormal neonatal (PT)	10047511
	Weight decrease neonatal (PT)	10047894
	Normal pregnancy conditions and outcomes (SMQ) (narrow)	20000193
	Alpha 1 foetoprotein amniotic fluid normal (PT)	10001779
	Amniocentesis normal (PT)	10001963
	Amnioscopy normal (PT)	10001966
	Biopsy foetal normal (PT)	10058398
	Birth weight normal (PT)	10078661
	Caesarean delivery on maternal request (PT)	10076983
	Cervical dilatation (PT)	10079273
	Chloasma (PT)	10008570

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity		Delivery (PT)			10067647
		False negative pregnancy test (PT)			10063476
		First trimester pregnancy (PT)			10052395
		Foetal heart rate normal (PT)			10051140
		Human chorionic gonadotropin increased (PT)			10071332
		Human chorionic gonadotropin positive (PT)			10071335
		Labour pain (PT)			10059204
		Live birth (PT)			10049550
		Multigravida (PT)			10028160
		Multiparous (PT)			10028163
		Newborn head moulding (PT)			10077984
		Normal foetus (PT)			10049081
		Normal labour (PT)			10029767
		Normal newborn (PT)			10029769
		Nulliparous (PT)			10029827
		Parity (PT)			10033997
		Planning to become pregnant (PT)			10076056
		Postpartum state (PT)			10048738
		Pregnancy (PT)			10036556
		Pregnancy after post coital contraception (PT)			10063671
		Pregnancy of partner (PT)			10050192
		Pregnancy on contraceptive (PT)			10067667
		Pregnancy on oral contraceptive (PT)			10036567
		Pregnancy test positive (PT)			10036575
		Pregnancy test urine positive (PT)			10036578
		Pregnancy with contraceptive device (PT)			10063130
		Pregnancy with contraceptive patch (PT)			10067082
		Pregnancy with implant contraceptive (PT)			10063122

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Pregnancy with injectable contraceptive (PT)	10053394
	Prenatal care (PT)	10052859
	Primigravida (PT)	10036757
	Primiparous (PT)	10036758
	Second trimester pregnancy (PT)	10052396
	Term baby (PT)	10080681
	Term birth (PT)	10072953
	Third trimester pregnancy (PT)	10052397
	Ultrasound antenatal screen normal (PT)	10045401
	Unintended pregnancy (PT)	10045542
	Unwanted pregnancy (PT)	10046267
	Uterine contractions during pregnancy (PT)	10049975
	Pregnancy, labour and delivery complications and risk factors (excl abortions and stillbirth) (SMQ) (narrow)	20000186
	Abnormal cord insertion (PT)	10084854
	Abnormal labour (PT)	10000153
	Abnormal labour affecting foetus (PT)	10000154
	Acute fatty liver of pregnancy (PT)	10000746
	Afterbirth pain (PT)	10049589
	Amniocentesis abnormal (PT)	10001959
	Amniorrhaxis (PT)	10051641
	Amniorrhoea (PT)	10066470
	Amnioscopy abnormal (PT)	10001965
	Amniotic cavity disorder (PT)	10060936
Amniotic cavity infection (PT)	10060937	
Amniotic fluid erythropoietin level increased (PT)	10064845	
Amniotic fluid index abnormal (PT)	10067079	
Amniotic fluid index decreased (PT)	10075866	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Amniotic fluid index increased (PT)	10075867
	Amniotic fluid volume decreased (PT)	10063356
	Amniotic fluid volume increased (PT)	10063357
	Amniotic infection syndrome of Blane (PT)	10051407
	Amniotic membrane rupture test positive (PT)	10078834
	Anaemia of pregnancy (PT)	10066468
	Anaphylactoid syndrome of pregnancy (PT)	10067010
	Angiotensin II receptor type 1 antibody positive (PT)	10079737
	Arrested labour (PT)	10003118
	Artificial rupture of membranes (PT)	10003440
	Assisted delivery (PT)	10061661
	Asynclitic presentation (PT)	10082614
	Bacteriuria in pregnancy (PT)	10004058
	Benign hydatidiform mole (PT)	10004272
	Bimanual uterine compression (PT)	10080950
	Biopsy chorionic villous abnormal (PT)	10048537
	Blood type incompatibility (PT)	10078985
	Breech delivery (PT)	10006346
	Breech extraction (PT)	10006348
	Breech presentation (PT)	10006356
	Brief psychotic disorder, with postpartum onset (PT)	10006362
	Brow presentation (PT)	10052848
	Caesarean section (PT)	10006924
	Cephalo-pelvic disproportion (PT)	10008020
	Cervical incompetence (PT)	10008267
	Cervix cerclage procedure (PT)	10054992
	Cervix dystocia (PT)	10054939
	Chloasma (PT)	10008570

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity				Cholestasis of pregnancy (PT)	10049055
				Chorioamniotic separation (PT)	10080381
				Chronic villitis of unknown etiology (PT)	10072271
				Complication of delivery (PT)	10061781
				Complication of pregnancy (PT)	10061452
				Decidual cast (PT)	10068735
				Delayed delivery (PT)	10012186
				Delivery outside health facility (PT)	10072446
				Diabetes complicating pregnancy (PT)	10012596
				Discordant twin (PT)	10069150
				Drug dependence, antepartum (PT)	10013675
				Drug dependence, postpartum (PT)	10013676
				Drug exposure before pregnancy (PT)	10064998
				Drug use disorder, antepartum (PT)	10079382
				Drug use disorder, postpartum (PT)	10079383
				Eclampsia (PT)	10014129
				Ectopic pregnancy (PT)	10014166
				Ectopic pregnancy termination (PT)	10014168
				Ectopic pregnancy under hormonal contraception (PT)	10073727
				Ectopic pregnancy with contraceptive device (PT)	10074497
				Elderly primigravida (PT)	10014349
				Endometritis bacterial (PT)	10074861
				Endometritis decidual (PT)	10014792
				Exposure during pregnancy (PT)	10073513
				Exposure via father (PT)	10071403
				External cephalic version (PT)	10070636
				Face presentation (PT)	10016035
				Failed forceps delivery (PT)	10016116

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity		Failed induction of labour (PT)			10016123
		Failed trial of labour (PT)			10016142
		False labour (PT)			10016194
		Foetal arm prolapse (PT)			10016846
		Foetal dystocia (PT)			10083545
		Foetal exposure during delivery (PT)			10071409
		Foetal exposure during pregnancy (PT)			10071404
		Foetal exposure timing unspecified (PT)			10071405
		Foetal malposition (PT)			10016863
		Foetal malpresentation (PT)			10058013
		Foetal monitoring abnormal (PT)			10071507
		Foetal placental thrombosis (PT)			10072240
		Forceps delivery (PT)			10016991
		Gestational diabetes (PT)			10018209
		Gestational hypertension (PT)			10070538
		Gestational oedema (PT)			10063412
		Gestational trophoblastic detachment (PT)			10049469
		Glucose tolerance impaired in pregnancy (PT)			10018430
		Glycosuria during pregnancy (PT)			10018475
		HELLP syndrome (PT)			10049058
		Haemorrhage in pregnancy (PT)			10018981
		Herpes gestationis (PT)			10019939
		Heterotopic pregnancy (PT)			10064228
		High foetal head (PT)			10020065
		High risk pregnancy (PT)			10052744
		Hyperemesis gravidarum (PT)			10020614
		Hyperreactio luteinalis (PT)			10074866
		Impetigo herpetiformis (PT)			10021534

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Reproductive toxicity				Incoordinate uterine action (PT)	10021648
				Induced labour (PT)	10021718
				Inferior vena cava syndrome (PT)	10070911
				Intrapartum haemorrhage (PT)	10067703
				Intrauterine infection (PT)	10056254
				Kleihauer-Betke test positive (PT)	10072577
				Labour augmentation (PT)	10079807
				Labour complication (PT)	10061050
				Labour induction (PT)	10052856
				Labour stimulation (PT)	10052855
				Large for dates baby (PT)	10023789
				Lochial infection (PT)	10066103
				Locked twins (PT)	10024787
				Lymphocytic hypophysitis (PT)	10063685
				Malignant hydatidiform mole (PT)	10025598
				Malignant neoplasm of placenta (PT)	10026350
				Mastitis postpartum (PT)	10026889
				Maternal alcohol use (PT)	10065158
				Maternal cancer in pregnancy (PT)	10079877
				Maternal death during childbirth (PT)	10066376
				Maternal distress during labour (PT)	10056391
				Maternal exposure before pregnancy (PT)	10071406
				Maternal exposure during pregnancy (PT)	10071408
				Maternal exposure timing unspecified (PT)	10071415
				Maternal therapy to enhance foetal lung maturity (PT)	10058340
				Metastases to placenta (PT)	10049725
				Mirror syndrome (PT)	10068875
				Missed labour (PT)	10059107

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Morning sickness (PT)	10027975
	Multiple pregnancy (PT)	10028243
	Oblique presentation (PT)	10052849
	Obstetric infection (PT)	10053636
	Obstetric procedure complication (PT)	10061315
	Obstetrical pulmonary embolism (PT)	10029925
	Obstructed labour (PT)	10029934
	Oligohydramnios (PT)	10030289
	Omphalorrhexis (PT)	10064270
	Paternal exposure before pregnancy (PT)	10080093
	Paternal exposure during pregnancy (PT)	10080091
	Paternal exposure timing unspecified (PT)	10080092
	Pelvic girdle pain (PT)	10083336
	Pelvic haematoma obstetric (PT)	10034248
	Perineal repair breakdown (PT)	10034528
	Peripartum cardiomyopathy (PT)	10049430
	Peripartum haemorrhage (PT)	10072693
	Placenta accreta (PT)	10062936
	Placenta duplex (PT)	10082173
	Placenta praevia (PT)	10035119
	Placenta praevia haemorrhage (PT)	10035121
	Placental calcification (PT)	10082008
	Placental chorioangioma (PT)	10056718
	Placental cyst (PT)	10083196
	Placental disorder (PT)	10035132
	Placental dysplasia (PT)	10054810
	Placental hypertrophy (PT)	10068326
Placental infarction (PT)	10064620	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Placental insufficiency (PT)	10035138
	Placental lake (PT)	10081737
	Placental necrosis (PT)	10035139
	Placental neoplasm (PT)	10061349
	Placental polyp (PT)	10035142
	Placental transfusion syndrome (PT)	10035146
	Polyhydramnios (PT)	10036079
	Polymorphic eruption of pregnancy (PT)	10066100
	Postpartum anxiety (PT)	10082233
	Postpartum disorder (PT)	10061469
	Postpartum haemorrhage (PT)	10036417
	Postpartum hypopituitarism (PT)	10036297
	Postpartum neurosis (PT)	10036419
	Postpartum sepsis (PT)	10036422
	Postpartum stress disorder (PT)	10056394
	Postpartum thrombosis (PT)	10077022
	Postpartum uterine subinvolution (PT)	10036423
	Postpartum venous thrombosis (PT)	10036300
	Pre-eclampsia (PT)	10036485
	Precipitate labour (PT)	10036519
	Pregnancy in habitual aborter (PT)	10036562
	Pregnancy of unknown location (PT)	10072811
	Pregnancy with advanced maternal age (PT)	10036582
	Pregnancy with young maternal age (PT)	10069615
	Premature delivery (PT)	10036595
	Premature labour (PT)	10036600
	Premature rupture of membranes (PT)	10036603
Premature separation of placenta (PT)	10036608	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Prenatal screening test abnormal (PT)	10069151
	Preterm premature rupture of membranes (PT)	10073024
	Previous caesarean section (PT)	10036656
	Prolonged labour (PT)	10036872
	Prolonged pregnancy (PT)	10036877
	Prolonged rupture of membranes (PT)	10073027
	Prophylaxis against Rh isoimmunisation (PT)	10066359
	Prophylaxis of abortion (PT)	10065000
	Puerperal infection (PT)	10072652
	Puerperal pyrexia (PT)	10037294
	Renal disorder in pregnancy (PT)	10056505
	Retained placenta operation (PT)	10078243
	Retained placenta or membranes (PT)	10038758
	Retained products of conception (PT)	10038773
	Retroplacental haematoma (PT)	10054798
	Rhesus incompatibility (PT)	10063676
	Risk of future pregnancy miscarriage (PT)	10078342
	Rubella in pregnancy (PT)	10039264
	Ruptured ectopic pregnancy (PT)	10048407
	Short interpregnancy interval (PT)	10079272
	Shortened cervix (PT)	10067726
	Shoulder dystocia (PT)	10040613
	Silent thyroiditis (PT)	10079012
	Small size placenta (PT)	10072038
	Subchorionic haematoma (PT)	10072596
	Subchorionic haemorrhage (PT)	10071010
	Superimposed pre-eclampsia (PT)	10084825
	Symphiotomy (PT)	10064625

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Third stage postpartum haemorrhage (PT)	10043449
	Threatened labour (PT)	10043508
	Threatened uterine rupture (PT)	10080427
	Thyroid dysfunction in pregnancy (PT)	10056525
	Tocolysis (PT)	10048773
	Tracheloplasty (PT)	10077464
	Transverse presentation (PT)	10044456
	Traumatic delivery (PT)	10044520
	Tubal rupture (PT)	10067553
	Twin pregnancy (PT)	10045188
	Ultrasound antenatal screen abnormal (PT)	10045400
	Umbilical artery vascular resistance increased (PT)	10084637
	Umbilical cord abnormality (PT)	10048596
	Umbilical cord around neck (PT)	10045447
	Umbilical cord compression (PT)	10045451
	Umbilical cord cyst (PT)	10079122
	Umbilical cord haemorrhage (PT)	10064534
	Umbilical cord prolapse (PT)	10045452
	Umbilical cord short (PT)	10045453
	Umbilical cord thrombosis (PT)	10071652
	Umbilical cord vascular disorder (PT)	10045454
	Unstable foetal lie (PT)	10046255
	Uterine adhesions (PT)	10074333
	Uterine atony (PT)	10046763
	Uterine cervix stenosis (PT)	10067732
	Uterine compression sutures (PT)	10078738
	Uterine contractions abnormal (PT)	10061400
	Uterine contractions during pregnancy (PT)	10049975

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Uterine dehiscence (PT)	10070301
	Uterine hyperstimulation (PT)	10066288
	Uterine hypertonus (PT)	10046790
	Uterine hypokinesia (PT)	10082029
	Uterine hypotonus (PT)	10046792
	Uterine inversion (PT)	10046796
	Uterine irritability (PT)	10079224
	Uterine malposition (PT)	10046800
	Uterine rupture (PT)	10046820
	Uterine tachysystole (PT)	10080022
	Vacuum extractor delivery (PT)	10046868
	Vasa praevia (PT)	10047036
	Venous thrombosis in pregnancy (PT)	10067030
	Termination of pregnancy and risk of abortion (SMQ) (narrow)	20000192
	Abnormal product of conception (PT)	10060927
	Aborted pregnancy (PT)	10000209
	Abortion (PT)	10000210
	Abortion complete (PT)	10061614
	Abortion complete complicated (PT)	10000212
	Abortion complicated (PT)	10061615
	Abortion early (PT)	10052846
	Abortion incomplete (PT)	10000217
	Abortion incomplete complicated (PT)	10000218
	Abortion induced (PT)	10000220
	Abortion induced complete (PT)	10060928
	Abortion induced complete complicated (PT)	10000221
	Abortion induced complicated (PT)	10000223
	Abortion induced incomplete (PT)	10053984

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Abortion induced incomplete complicated (PT)	10000225
	Abortion infected (PT)	10000228
	Abortion late (PT)	10052847
	Abortion missed (PT)	10000230
	Abortion of ectopic pregnancy (PT)	10066266
	Abortion spontaneous (PT)	10000234
	Abortion spontaneous complete (PT)	10061616
	Abortion spontaneous complete complicated (PT)	10000236
	Abortion spontaneous complicated (PT)	10000238
	Abortion spontaneous incomplete (PT)	10061617
	Abortion spontaneous incomplete complicated (PT)	10000239
	Abortion threatened (PT)	10000242
	Anembryonic gestation (PT)	10079814
	Biochemical pregnancy (PT)	10063639
	Ectopic pregnancy termination (PT)	10014168
	Evacuation of retained products of conception (PT)	10015550
	Foetal death (PT)	10055690
	Foeticide (PT)	10075033
	Habitual abortion (PT)	10062935
	Imminent abortion (PT)	10051459
	Induced abortion failed (PT)	10053191
	Induced abortion haemorrhage (PT)	10052844
	Induced abortion infection (PT)	10052845
	Lithopedion (PT)	10082976
	Molar abortion (PT)	10065942
	Mycoplasmal postabortal fever (PT)	10028479
	Post abortion complication (PT)	10036244
	Post abortion haemorrhage (PT)	10036246

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Reproductive toxicity	Post abortion infection (PT)	10061467
	Premature baby death (PT)	10076700
	Prophylaxis of abortion (PT)	10065000
	Retained products of conception (PT)	10038773
	Risk of future pregnancy miscarriage (PT)	10078342
	Selective abortion (PT)	10067499
	Stillbirth (PT)	10042062
	Twin reversed arterial perfusion sequence malformation (PT)	10073455
	Vacuum aspiration (PT)	10083276
	Vanishing twin syndrome (PT)	10071398
	Second primary malignancies	Malignant or unspecified tumours (SMQ)
Malignant tumours (SMQ) (broad)		20000194
Haematological malignant tumours (SMQ) (broad)		20000227
5q minus syndrome (PT)		10068532
Acute bilineal leukaemia (PT)		10080323
Acute biphenotypic leukaemia (PT)		10067399
Acute erythroid leukaemia (PT)		10000739
Acute leukaemia (PT)		10000830
Acute leukaemia in remission (PT)		10060930
Acute lymphocytic leukaemia (PT)		10000846
Acute lymphocytic leukaemia (in remission) (PT)		10000847
Acute lymphocytic leukaemia recurrent (PT)		10063620
Acute lymphocytic leukaemia refractory (PT)		10076866
Acute megakaryocytic leukaemia (PT)		10000860
Acute megakaryocytic leukaemia (in remission) (PT)		10057194
Acute monocytic leukaemia (PT)		10000871

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Acute monocytic leukaemia (in remission) (PT)	10000872
	Acute myeloid leukaemia (PT)	10000880
	Acute myeloid leukaemia (in remission) (PT)	10000881
	Acute myeloid leukaemia recurrent (PT)	10059034
	Acute myeloid leukaemia refractory (PT)	10081513
	Acute myelomonocytic leukaemia (PT)	10000890
	Acute promyelocytic leukaemia (PT)	10001019
	Acute undifferentiated leukaemia (PT)	10073479
	Adult T-cell lymphoma/leukaemia (PT)	10001413
	Adult T-cell lymphoma/leukaemia recurrent (PT)	10001416
	Adult T-cell lymphoma/leukaemia refractory (PT)	10001417
	Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage I (PT)	10001418
	Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage II (PT)	10001419
	Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage III (PT)	10001420
	Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage IV (PT)	10001421
	Aleukaemic leukaemia (PT)	10001660
	Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types (PT)	10002227
	Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types recurrent (PT)	10002229
	Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types refractory (PT)	10002230
	Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage I (PT)	10002231
	Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage II (PT)	10002232
	Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage III (PT)	10002233
	Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage IV (PT)	10002234
	Anaplastic large-cell lymphoma (PT)	10073478
	Angiocentric lymphoma (PT)	10002411
	Angiocentric lymphoma recurrent (PT)	10002414
	Angiocentric lymphoma refractory (PT)	10002415

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Angiocentric lymphoma stage I (PT)	10002416
	Angiocentric lymphoma stage II (PT)	10002417
	Angiocentric lymphoma stage III (PT)	10002418
	Angiocentric lymphoma stage IV (PT)	10002419
	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (PT)	10002449
	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma recurrent (PT)	10002452
	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma refractory (PT)	10002453
	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage I (PT)	10002454
	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage II (PT)	10002455
	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage III (PT)	10002456
	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage IV (PT)	10002457
	B precursor type acute leukaemia (PT)	10003890
	B-cell lymphoma (PT)	10003899
	B-cell lymphoma recurrent (PT)	10003902
	B-cell lymphoma refractory (PT)	10003903
	B-cell lymphoma stage I (PT)	10003904
	B-cell lymphoma stage II (PT)	10003905
	B-cell lymphoma stage III (PT)	10003906
	B-cell lymphoma stage IV (PT)	10003907
	B-cell prolymphocytic leukaemia (PT)	10073480
	B-cell small lymphocytic lymphoma (PT)	10003908
	B-cell small lymphocytic lymphoma recurrent (PT)	10003911
	B-cell small lymphocytic lymphoma refractory (PT)	10003912
	B-cell small lymphocytic lymphoma stage I (PT)	10003913
	B-cell small lymphocytic lymphoma stage II (PT)	10003914
	B-cell small lymphocytic lymphoma stage III (PT)	10003915
	B-cell small lymphocytic lymphoma stage IV (PT)	10003916

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	B-cell type acute leukaemia (PT)	10003917
	B-cell unclassifiable lymphoma high grade (PT)	10003922
	B-cell unclassifiable lymphoma low grade (PT)	10003923
	Blast cell crisis (PT)	10053747
	Blast crisis in myelogenous leukaemia (PT)	10050282
	Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia (PT)	10075460
	Bone marrow leukaemic cell infiltration (PT)	10049557
	Bone marrow tumour cell infiltration (PT)	10049556
	Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (PT)	10082495
	Burkitt's leukaemia (PT)	10067184
	Burkitt's lymphoma (PT)	10006595
	Burkitt's lymphoma recurrent (PT)	10006598
	Burkitt's lymphoma refractory (PT)	10006599
	Burkitt's lymphoma stage I (PT)	10006600
	Burkitt's lymphoma stage II (PT)	10006601
	Burkitt's lymphoma stage III (PT)	10006602
	Burkitt's lymphoma stage IV (PT)	10006603
	Central nervous system leukaemia (PT)	10066231
	Central nervous system lymphoma (PT)	10007953
	Chloroma (PT)	10008583
	Chloroma (in remission) (PT)	10008584
	Chronic eosinophilic leukaemia (PT)	10065854
	Chronic leukaemia (PT)	10008943
Chronic leukaemia in remission (PT)	10061042	
Chronic lymphocytic leukaemia (PT)	10008958	
Chronic lymphocytic leukaemia (in remission) (PT)	10008959	
Chronic lymphocytic leukaemia recurrent (PT)	10008961	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Chronic lymphocytic leukaemia refractory (PT)	10008962
	Chronic lymphocytic leukaemia stage 0 (PT)	10008963
	Chronic lymphocytic leukaemia stage 1 (PT)	10008964
	Chronic lymphocytic leukaemia stage 2 (PT)	10008965
	Chronic lymphocytic leukaemia stage 3 (PT)	10008966
	Chronic lymphocytic leukaemia stage 4 (PT)	10008967
	Chronic lymphocytic leukaemia transformation (PT)	10058717
	Chronic myeloid leukaemia (PT)	10009013
	Chronic myeloid leukaemia (in remission) (PT)	10009014
	Chronic myeloid leukaemia recurrent (PT)	10075081
	Chronic myeloid leukaemia transformation (PT)	10068232
	Chronic myelomonocytic leukaemia (PT)	10009018
	Chronic myelomonocytic leukaemia (in remission) (PT)	10009019
	Composite lymphoma (PT)	10073957
	Cutaneous T-cell lymphoma (PT)	10011677
	Cutaneous T-cell lymphoma recurrent (PT)	10011678
	Cutaneous T-cell lymphoma refractory (PT)	10011679
	Cutaneous T-cell lymphoma stage I (PT)	10011680
	Cutaneous T-cell lymphoma stage II (PT)	10011681
	Cutaneous T-cell lymphoma stage III (PT)	10011682
	Cutaneous T-cell lymphoma stage IV (PT)	10011683
	Cutaneous lymphoma (PT)	10079945
	Diffuse large B-cell lymphoma (PT)	10012818
	Diffuse large B-cell lymphoma recurrent (PT)	10012821
	Diffuse large B-cell lymphoma refractory (PT)	10012822
	Diffuse large B-cell lymphoma stage I (PT)	10012823
	Diffuse large B-cell lymphoma stage II (PT)	10012824

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Diffuse large B-cell lymphoma stage III (PT)	10012825
	Diffuse large B-cell lymphoma stage IV (PT)	10012826
	Disseminated large cell lymphoma (PT)	10054951
	Double hit lymphoma (PT)	10080202
	Enteropathy-associated T-cell lymphoma (PT)	10073481
	Eosinophilic leukaemia (PT)	10014958
	Epstein-Barr virus associated lymphoma (PT)	10071441
	Erythraemic myelosis (in remission) (PT)	10015246
	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (BALT type) (PT)	10081367
	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) (PT)	10061850
	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) recurrent (PT)	10015823
	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) refractory (PT)	10015824
	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage I (PT)	10015825
	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage II (PT)	10015826
	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage III (PT)	10015827
	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage IV (PT)	10015828
	Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma (PT)	10061957
	Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma recurrent (PT)	10016897
	Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma refractory (PT)	10016898
	Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage I (PT)	10016899
	Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage II (PT)	10016900
	Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage III (PT)	10016901
	Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage IV (PT)	10016902
	Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III (PT)	10061170
	Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III recurrent (PT)	10016905
	Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III refractory (PT)	10016906
	Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage I (PT)	10016907

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage II (PT)	10016908
	Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage III (PT)	10016909
	Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage IV (PT)	10016910
	Follicular dendritic cell sarcoma (PT)	10075332
	Gastrointestinal lymphoma (PT)	10017973
	Grey zone lymphoma (PT)	10084377
	Haematological malignancy (PT)	10066476
	Hairy cell leukaemia (PT)	10019053
	Hairy cell leukaemia recurrent (PT)	10077403
	Hepatosplenic T-cell lymphoma (PT)	10066957
	High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma (PT)	10020067
	High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma recurrent (PT)	10020070
	High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma refractory (PT)	10020071
	High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage I (PT)	10020072
	High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage II (PT)	10020073
	High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage III (PT)	10020074
	High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage IV (PT)	10020075
	High-grade B-cell lymphoma (PT)	10080215
	Histiocytic medullary reticulosis (PT)	10068785
	Histiocytic sarcoma (PT)	10076876
	Hodgkin's disease (PT)	10020206
	Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage I site unspecified (PT)	10020208
	Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage I subdiaphragm (PT)	10020209
	Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage I supradiaphragm (PT)	10020210
	Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage II site unspecified (PT)	10020211
	Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage II subdiaphragm (PT)	10020212
	Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage II supradiaphragm (PT)	10020213

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Hodgkin's disease lymphocyte depletion type recurrent (PT)	10020215
	Hodgkin's disease lymphocyte depletion type refractory (PT)	10020216
	Hodgkin's disease lymphocyte depletion type stage III (PT)	10020217
	Hodgkin's disease lymphocyte depletion type stage IV (PT)	10020218
	Hodgkin's disease lymphocyte depletion type stage unspecified (PT)	10020219
	Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage I site unspec (PT)	10020220
	Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage I subdiaphragm (PT)	10020221
	Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage I supradiaphragm (PT)	10020222
	Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage II site unspec (PT)	10020223
	Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage II subdiaphragm (PT)	10020224
	Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage II supradiaphragm (PT)	10020225
	Hodgkin's disease lymphocyte predominance type recurrent (PT)	10020227
	Hodgkin's disease lymphocyte predominance type refractory (PT)	10020228
	Hodgkin's disease lymphocyte predominance type stage III (PT)	10020229
	Hodgkin's disease lymphocyte predominance type stage IV (PT)	10020230
	Hodgkin's disease lymphocyte predominance type stage unspecified (PT)	10020231
	Hodgkin's disease mixed cellularity recurrent (PT)	10020233
	Hodgkin's disease mixed cellularity refractory (PT)	10020234
	Hodgkin's disease mixed cellularity stage I site unspecified (PT)	10020235
	Hodgkin's disease mixed cellularity stage I subdiaphragmatic (PT)	10020236
	Hodgkin's disease mixed cellularity stage I supradiaphragmatic (PT)	10020237
	Hodgkin's disease mixed cellularity stage II subdiaphragmatic (PT)	10020238
	Hodgkin's disease mixed cellularity stage II supradiaphragmatic (PT)	10020239
	Hodgkin's disease mixed cellularity stage III (PT)	10020240
	Hodgkin's disease mixed cellularity stage IV (PT)	10020241
	Hodgkin's disease mixed cellularity stage unspecified (PT)	10020242
	Hodgkin's disease nodular sclerosis (PT)	10020244

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Hodgkin's disease nodular sclerosis recurrent (PT)	10020245
	Hodgkin's disease nodular sclerosis refractory (PT)	10020246
	Hodgkin's disease nodular sclerosis stage I (PT)	10073535
	Hodgkin's disease nodular sclerosis stage II (PT)	10073534
	Hodgkin's disease nodular sclerosis stage III (PT)	10020252
	Hodgkin's disease nodular sclerosis stage IV (PT)	10020253
	Hodgkin's disease recurrent (PT)	10020266
	Hodgkin's disease refractory (PT)	10020267
	Hodgkin's disease stage I (PT)	10020268
	Hodgkin's disease stage II (PT)	10020269
	Hodgkin's disease stage III (PT)	10020270
	Hodgkin's disease stage IV (PT)	10061597
	Hodgkin's disease unclassifiable (PT)	10020271
	Immunoblastic lymphoma (PT)	10053574
	Intestinal T-cell lymphoma recurrent (PT)	10022706
	Intestinal T-cell lymphoma refractory (PT)	10022707
	Intestinal T-cell lymphoma stage I (PT)	10022708
	Intestinal T-cell lymphoma stage II (PT)	10022709
	Intestinal T-cell lymphoma stage III (PT)	10022710
	Intestinal T-cell lymphoma stage IV (PT)	10022711
	Juvenile chronic myelomonocytic leukaemia (PT)	10023249
	Leptomeningeal myelomatosis (PT)	10078282
	Leukaemia (PT)	10024288
	Leukaemia basophilic (PT)	10024293
	Leukaemia cutis (PT)	10053180
	Leukaemia granulocytic (PT)	10024299
	Leukaemia in remission (PT)	10061220

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Second primary malignancies		Leukaemia monocytic (PT)			10024305
		Leukaemia recurrent (PT)			10062489
		Leukaemic cardiac infiltration (PT)			10077563
		Leukaemic infiltration (PT)			10069360
		Leukaemic infiltration extramedullary (PT)			10067117
		Leukaemic infiltration gingiva (PT)			10067431
		Leukaemic infiltration hepatic (PT)			10058671
		Leukaemic infiltration ovary (PT)			10075853
		Leukaemic infiltration pulmonary (PT)			10052368
		Leukaemic infiltration renal (PT)			10069359
		Leukaemic lymphoma (PT)			10024325
		Leukaemic retinopathy (PT)			10059239
		Lymphangiosarcoma (PT)			10025223
		Lymphangiosis carcinomatosa (PT)			10053132
		Lymphocytic leukaemia (PT)			10025270
		Lymphocytic lymphoma (PT)			10052178
		Lymphoid leukaemia (in remission) (PT)			10025300
		Lymphoma (PT)			10025310
		Lymphoma AIDS related (PT)			10025312
		Lymphoma transformation (PT)			10064344
		Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma (PT)			10025342
		Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma recurrent (PT)			10025345
		Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma refractory (PT)			10025346
		Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage I (PT)			10025347
		Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage II (PT)			10025348
		Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage III (PT)			10025349
		Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage IV (PT)			10025350

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Malignant histiocytosis (PT)	10025581
	Malignant lymphoid neoplasm (PT)	10061240
	Malignant lymphoma unclassifiable high grade (PT)	10025635
	Malignant lymphoma unclassifiable low grade (PT)	10025636
	Malignant mast cell neoplasm (PT)	10025638
	Malignant neoplasm of thymus (PT)	10026533
	Malignant splenic neoplasm (PT)	10026702
	Mantle cell lymphoma (PT)	10061275
	Mantle cell lymphoma recurrent (PT)	10026800
	Mantle cell lymphoma refractory (PT)	10026801
	Mantle cell lymphoma stage I (PT)	10026802
	Mantle cell lymphoma stage II (PT)	10026803
	Mantle cell lymphoma stage III (PT)	10026804
	Mantle cell lymphoma stage IV (PT)	10026805
	Marginal zone lymphoma (PT)	10076596
	Marginal zone lymphoma recurrent (PT)	10077533
	Marginal zone lymphoma refractory (PT)	10077534
	Marginal zone lymphoma stage I (PT)	10077529
	Marginal zone lymphoma stage II (PT)	10077530
	Marginal zone lymphoma stage III (PT)	10077531
	Marginal zone lymphoma stage IV (PT)	10077532
	Mastocytic leukaemia (PT)	10056450
	Mature B-cell type acute leukaemia (PT)	10026945
	Metastases to bone marrow (PT)	10051662
	Metastases to lymph nodes (PT)	10027459
	Metastases to spleen (PT)	10051682
	Metastatic lymphoma (PT)	10071541

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Minimal residual disease (PT)	10079987
	Monocytic leukaemia in remission (PT)	10061295
	Myeloblastoma (PT)	10051141
	Myeloid leukaemia (PT)	10028549
	Myeloid leukaemia in remission (PT)	10061301
	Natural killer-cell leukaemia (PT)	10028811
	Natural killer-cell lymphoblastic lymphoma (PT)	10058975
	Neonatal leukaemia (PT)	10028958
	Nodal marginal zone B-cell lymphoma (PT)	10029460
	Nodal marginal zone B-cell lymphoma recurrent (PT)	10029463
	Nodal marginal zone B-cell lymphoma refractory (PT)	10029464
	Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage I (PT)	10029465
	Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage II (PT)	10029466
	Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage III (PT)	10029467
	Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage IV (PT)	10029468
	Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (PT)	10080201
	Non-Hodgkin's lymphoma (PT)	10029547
	Non-Hodgkin's lymphoma metastatic (PT)	10071535
	Non-Hodgkin's lymphoma recurrent (PT)	10029600
	Non-Hodgkin's lymphoma refractory (PT)	10029601
	Non-Hodgkin's lymphoma stage I (PT)	10029602
	Non-Hodgkin's lymphoma stage II (PT)	10029603
	Non-Hodgkin's lymphoma stage III (PT)	10029604
	Non-Hodgkin's lymphoma stage IV (PT)	10029605
	Non-Hodgkin's lymphoma transformed recurrent (PT)	10061871
	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive (PT)	10063908
	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive recurrent (PT)	10029609

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive refractory (PT)	10029610
	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage I (PT)	10029611
	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage II (PT)	10029612
	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage III (PT)	10029613
	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage IV (PT)	10029614
	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent (PT)	10065856
	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage I (PT)	10029622
	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage II (PT)	10029623
	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage III (PT)	10029624
	Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage IV (PT)	10029625
	Ocular lymphoma (PT)	10075324
	Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PT)	10034623
	Peripheral T-cell lymphoma unspecified recurrent (PT)	10034625
	Peripheral T-cell lymphoma unspecified refractory (PT)	10034626
	Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage I (PT)	10034627
	Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage II (PT)	10034628
	Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage III (PT)	10034629
	Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage IV (PT)	10034630
	Plasma cell leukaemia (PT)	10035222
	Plasma cell leukaemia in remission (PT)	10060406
	Plasma cell myeloma (PT)	10035226
	Plasma cell myeloma in remission (PT)	10073132
	Plasma cell myeloma recurrent (PT)	10073133
	Plasma cell myeloma refractory (PT)	10081847
	Plasmablastic lymphoma (PT)	10065039
	Plasmacytoma (PT)	10035484
	Precursor B-lymphoblastic lymphoma (PT)	10036523

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Precursor B-lymphoblastic lymphoma recurrent (PT)	10060910
	Precursor B-lymphoblastic lymphoma refractory (PT)	10060911
	Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage I (PT)	10036532
	Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage II (PT)	10036533
	Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage III (PT)	10036534
	Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage IV (PT)	10036535
	Precursor T-lymphoblastic leukaemia acute (PT)	10082373
	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia (PT)	10036543
	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia recurrent (PT)	10036546
	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia refractory (PT)	10036547
	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage I (PT)	10036548
	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage II (PT)	10036549
	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage III (PT)	10036550
	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage IV (PT)	10036551
	Primary breast lymphoma (PT)	10081036
	Primary cardiac lymphoma (PT)	10075993
	Primary effusion lymphoma (PT)	10065857
	Primary gastrointestinal follicular lymphoma (PT)	10078972
	Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PT)	10036710
	Primary mediastinal large B-cell lymphoma recurrent (PT)	10036713
	Primary mediastinal large B-cell lymphoma refractory (PT)	10036714
	Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage I (PT)	10036715
	Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage II (PT)	10036716
	Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage III (PT)	10036717
	Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage IV (PT)	10036718
	Prolymphocytic leukaemia (PT)	10036888
	Richter's syndrome (PT)	10058728

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Splenic marginal zone lymphoma (PT)	10062113
	Splenic marginal zone lymphoma recurrent (PT)	10041652
	Splenic marginal zone lymphoma refractory (PT)	10041653
	Splenic marginal zone lymphoma stage I (PT)	10041654
	Splenic marginal zone lymphoma stage II (PT)	10041655
	Splenic marginal zone lymphoma stage III (PT)	10041656
	Splenic marginal zone lymphoma stage IV (PT)	10041657
	T-cell chronic lymphocytic leukaemia (PT)	10042970
	T-cell lymphoma (PT)	10042971
	T-cell lymphoma recurrent (PT)	10042979
	T-cell lymphoma refractory (PT)	10042980
	T-cell lymphoma stage I (PT)	10042981
	T-cell lymphoma stage II (PT)	10042982
	T-cell lymphoma stage III (PT)	10042983
	T-cell lymphoma stage IV (PT)	10042984
	T-cell prolymphocytic leukaemia (PT)	10042985
	T-cell type acute leukaemia (PT)	10042987
	T-cell unclassifiable lymphoma high grade (PT)	10042989
	T-cell unclassifiable lymphoma low grade (PT)	10042990
	Thymic cancer metastatic (PT)	10055108
	Thymoma malignant (PT)	10061031
	Thymoma malignant recurrent (PT)	10043674
	Thyroid B-cell lymphoma (PT)	10072613
	Transformation to acute myeloid leukaemia (PT)	10079107
	Triple hit lymphoma (PT)	10080200
	Waldenstrom's macroglobulinaemia (PT)	10047801
	Waldenstrom's macroglobulinaemia recurrent (PT)	10047804

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Waldenstrom's macroglobulinaemia refractory (PT)	10047805
	Waldenstrom's macroglobulinaemia stage I (PT)	10047806
	Waldenstrom's macroglobulinaemia stage II (PT)	10047807
	Waldenstrom's macroglobulinaemia stage III (PT)	10047808
	Waldenstrom's macroglobulinaemia stage IV (PT)	10047809
	Non-haematological malignant tumours (SMQ) (broad)	20000228
	Abdominal wall neoplasm malignant (PT)	10071023
	Acinar cell carcinoma of pancreas (PT)	10073363
	Acinic cell carcinoma of salivary gland (PT)	10073369
	Acral lentiginous melanoma (PT)	10000583
	Acral lentiginous melanoma stage I (PT)	10000585
	Acral lentiginous melanoma stage II (PT)	10000586
	Acral lentiginous melanoma stage III (PT)	10000587
	Acral lentiginous melanoma stage IV (PT)	10000588
	Adenocarcinoma (PT)	10001141
	Adenocarcinoma gastric (PT)	10001150
	Adenocarcinoma metastatic (PT)	10083456
	Adenocarcinoma of appendix (PT)	10073359
	Adenocarcinoma of colon (PT)	10001167
	Adenocarcinoma of salivary gland (PT)	10068068
	Adenocarcinoma of the cervix (PT)	10001197
	Adenocarcinoma pancreas (PT)	10052747
	Adenoid cystic carcinoma (PT)	10053231
	Adenoid cystic carcinoma of salivary gland (PT)	10073370
	Adenosquamous carcinoma of the cervix (PT)	10001244
	Adenosquamous carcinoma of vagina (PT)	10073978
	Adenosquamous cell carcinoma (PT)	10068873

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Adenosquamous cell lung cancer (PT)	10001245
	Adenosquamous cell lung cancer recurrent (PT)	10001247
	Adenosquamous cell lung cancer stage 0 (PT)	10001248
	Adenosquamous cell lung cancer stage I (PT)	10001249
	Adenosquamous cell lung cancer stage II (PT)	10001250
	Adenosquamous cell lung cancer stage III (PT)	10001251
	Adenosquamous cell lung cancer stage IV (PT)	10001254
	Adrenal gland cancer (PT)	10073152
	Adrenal gland cancer metastatic (PT)	10055095
	Adrenocortical carcinoma (PT)	10001388
	Aesthesioneuroblastoma (PT)	10001433
	Alveolar rhabdomyosarcoma (PT)	10065867
	Alveolar soft part sarcoma (PT)	10001882
	Alveolar soft part sarcoma metastatic (PT)	10001884
	Alveolar soft part sarcoma recurrent (PT)	10001887
	Ameloblastic carcinoma (PT)	10083863
	Anal cancer (PT)	10061424
	Anal cancer metastatic (PT)	10055096
	Anal cancer recurrent (PT)	10002133
	Anal cancer stage 0 (PT)	10002134
	Anal cancer stage I (PT)	10002135
	Anal cancer stage II (PT)	10002136
	Anal cancer stage III (PT)	10002137
	Anal cancer stage IV (PT)	10002138
	Anal squamous cell carcinoma (PT)	10073358
	Anaplastic astrocytoma (PT)	10002224
	Anaplastic meningioma (PT)	10073127

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Anaplastic oligodendroglioma (PT)	10073128
	Anaplastic thyroid cancer (PT)	10002240
	Angiocentric glioma (PT)	10073129
	Angiosarcoma (PT)	10002476
	Angiosarcoma metastatic (PT)	10002477
	Angiosarcoma non-metastatic (PT)	10057700
	Angiosarcoma recurrent (PT)	10002480
	Apocrine breast carcinoma (PT)	10066206
	Appendix cancer (PT)	10073360
	Astrocytoma (PT)	10003571
	Astrocytoma malignant (PT)	10060971
	Atypical teratoid/rhabdoid tumour of CNS (PT)	10065907
	Basal cell carcinoma (PT)	10004146
	Basal cell carcinoma metastatic (PT)	10083708
	Basosquamous carcinoma (PT)	10004178
	Basosquamous carcinoma of skin (PT)	10004179
	Bile duct adenocarcinoma (PT)	10004585
	Bile duct adenosquamous carcinoma (PT)	10004589
	Bile duct cancer (PT)	10004593
	Bile duct cancer recurrent (PT)	10004596
	Bile duct cancer stage 0 (PT)	10059384
	Bile duct cancer stage I (PT)	10059373
	Bile duct cancer stage II (PT)	10059374
	Bile duct cancer stage III (PT)	10059375
	Bile duct cancer stage IV (PT)	10059376
	Bile duct squamous cell carcinoma (PT)	10004633
	Biliary cancer metastatic (PT)	10055111

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Biphasic mesothelioma (PT)	10073062
	Bladder adenocarcinoma recurrent (PT)	10004986
	Bladder adenocarcinoma stage 0 (PT)	10004987
	Bladder adenocarcinoma stage I (PT)	10004988
	Bladder adenocarcinoma stage II (PT)	10004989
	Bladder adenocarcinoma stage III (PT)	10004990
	Bladder adenocarcinoma stage IV (PT)	10004991
	Bladder adenocarcinoma stage unspecified (PT)	10004992
	Bladder cancer (PT)	10005003
	Bladder cancer recurrent (PT)	10005005
	Bladder cancer stage 0, with cancer in situ (PT)	10005006
	Bladder cancer stage 0, without cancer in situ (PT)	10005007
	Bladder cancer stage I, with cancer in situ (PT)	10005008
	Bladder cancer stage I, without cancer in situ (PT)	10005009
	Bladder cancer stage II (PT)	10005010
	Bladder cancer stage III (PT)	10005011
	Bladder cancer stage IV (PT)	10005012
	Bladder squamous cell carcinoma recurrent (PT)	10005075
	Bladder squamous cell carcinoma stage 0 (PT)	10005076
	Bladder squamous cell carcinoma stage I (PT)	10005077
	Bladder squamous cell carcinoma stage II (PT)	10005078
	Bladder squamous cell carcinoma stage III (PT)	10005079
	Bladder squamous cell carcinoma stage IV (PT)	10005080
	Bladder squamous cell carcinoma stage unspecified (PT)	10005081
	Bladder transitional cell carcinoma (PT)	10005084
	Bladder transitional cell carcinoma metastatic (PT)	10071664
	Bladder transitional cell carcinoma recurrent (PT)	10066750

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Bladder transitional cell carcinoma stage 0 (PT)	10066749
	Bladder transitional cell carcinoma stage I (PT)	10066751
	Bladder transitional cell carcinoma stage II (PT)	10066753
	Bladder transitional cell carcinoma stage III (PT)	10066754
	Bladder transitional cell carcinoma stage IV (PT)	10066752
	Bone cancer (PT)	10005949
	Bone cancer metastatic (PT)	10055101
	Bone giant cell tumour malignant (PT)	10073106
	Bone sarcoma (PT)	10006007
	Bowen's disease (PT)	10006059
	Brain cancer metastatic (PT)	10055093
	Brain neoplasm malignant (PT)	10006131
	Brain sarcoma (PT)	10073857
	Brain stem glioma (PT)	10006143
	Breast angiosarcoma (PT)	10072813
	Breast angiosarcoma metastatic (PT)	10072814
	Breast cancer (PT)	10006187
	Breast cancer female (PT)	10057654
	Breast cancer in situ (PT)	10006189
	Breast cancer male (PT)	10061020
	Breast cancer metastatic (PT)	10055113
	Breast cancer recurrent (PT)	10006198
	Breast cancer stage I (PT)	10006199
	Breast cancer stage II (PT)	10006200
	Breast cancer stage III (PT)	10006201
	Breast cancer stage IV (PT)	10006202
	Breast sarcoma (PT)	10068582

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Breast sarcoma metastatic (PT)	10068583
	Breast sarcoma recurrent (PT)	10068584
	Bronchial carcinoma (PT)	10006417
	Bronchioloalveolar carcinoma (PT)	10058354
	Buschke-Lowenstein's tumour (PT)	10059427
	CNS germinoma (PT)	10065852
	Cancer in remission (PT)	10065305
	Carcinoid tumour (PT)	10007275
	Carcinoid tumour of the appendix (PT)	10007277
	Carcinoid tumour of the caecum (PT)	10007278
	Carcinoid tumour of the duodenum (PT)	10050110
	Carcinoid tumour of the gastrointestinal tract (PT)	10007279
	Carcinoid tumour of the liver (PT)	10081119
	Carcinoid tumour of the ovary (PT)	10081421
	Carcinoid tumour of the pancreas (PT)	10055007
	Carcinoid tumour of the prostate (PT)	10007280
	Carcinoid tumour of the small bowel (PT)	10052819
	Carcinoid tumour of the stomach (PT)	10007281
	Carcinoid tumour pulmonary (PT)	10007282
	Carcinoma ex-pleomorphic adenoma (PT)	10077435
	Carcinoma in situ (PT)	10061450
	Carcinoma in situ of eye (PT)	10007368
	Carcinoma in situ of penis (PT)	10007384
	Carcinoma in situ of skin (PT)	10007390
	Carcinoma in situ of trachea (PT)	10007401
	Cardiac neoplasm malignant (PT)	10061025
	Central nervous system melanoma (PT)	10077160

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Central nervous system neuroblastoma (PT)	10073130
	Cervix cancer metastatic (PT)	10055094
	Cervix carcinoma (PT)	10008342
	Cervix carcinoma recurrent (PT)	10008344
	Cervix carcinoma stage 0 (PT)	10061809
	Cervix carcinoma stage I (PT)	10008345
	Cervix carcinoma stage II (PT)	10008346
	Cervix carcinoma stage III (PT)	10008347
	Cervix carcinoma stage IV (PT)	10008348
	Cholangiocarcinoma (PT)	10008593
	Cholangiosarcoma (PT)	10077861
	Chondrosarcoma (PT)	10008734
	Chondrosarcoma metastatic (PT)	10008736
	Chondrosarcoma recurrent (PT)	10008738
	Chordoma (PT)	10008747
	Choriocarcinoma (PT)	10008757
	Choroid melanoma (PT)	10008773
	Choroid plexus carcinoma (PT)	10067478
	Chromophobe renal cell carcinoma (PT)	10080544
	Ciliary body melanoma (PT)	10081428
	Clear cell carcinoma of cervix (PT)	10074909
	Clear cell endometrial carcinoma (PT)	10009252
	Clear cell renal cell carcinoma (PT)	10073251
	Clear cell sarcoma of soft tissue (PT)	10073140
	Clear cell sarcoma of the kidney (PT)	10009253
	Colon cancer (PT)	10009944
	Colon cancer metastatic (PT)	10055114

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Colon cancer recurrent (PT)	10009952
	Colon cancer stage 0 (PT)	10063523
	Colon cancer stage I (PT)	10009953
	Colon cancer stage II (PT)	10009954
	Colon cancer stage III (PT)	10009955
	Colon cancer stage IV (PT)	10009956
	Colorectal adenocarcinoma (PT)	10052360
	Colorectal cancer (PT)	10061451
	Colorectal cancer metastatic (PT)	10052358
	Colorectal cancer recurrent (PT)	10010030
	Colorectal cancer stage I (PT)	10010032
	Colorectal cancer stage II (PT)	10010033
	Colorectal cancer stage III (PT)	10010034
	Colorectal cancer stage IV (PT)	10010035
	Colorectal carcinoma stage 0 (PT)	10010038
	Congenital fibrosarcoma (PT)	10065859
	Congenital malignant neoplasm (PT)	10073492
	Congenital retinoblastoma (PT)	10073470
	Conjunctival melanoma (PT)	10066384
	Craniopharyngioma malignant (PT)	10084814
	Cystadenocarcinoma ovary (PT)	10054912
	Cystadenocarcinoma pancreas (PT)	10065908
	Dedifferentiated liposarcoma (PT)	10073135
	Dermatofibrosarcoma protuberans (PT)	10057070
	Dermatofibrosarcoma protuberans metastatic (PT)	10073574
	Desmoplastic melanoma (PT)	10072449
	Desmoplastic mesothelioma (PT)	10073063

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Desmoplastic small round cell tumour (PT)	10064581
	Ductal adenocarcinoma of pancreas (PT)	10073364
	Ear neoplasm malignant (PT)	10055017
	Eccrine carcinoma (PT)	10069680
	Embryonal rhabdomyosarcoma (PT)	10065868
	Endocrine neoplasm malignant (PT)	10061122
	Endometrial adenocarcinoma (PT)	10014720
	Endometrial cancer (PT)	10014733
	Endometrial cancer metastatic (PT)	10014734
	Endometrial cancer recurrent (PT)	10014736
	Endometrial cancer stage 0 (PT)	10014737
	Endometrial cancer stage I (PT)	10014738
	Endometrial cancer stage II (PT)	10014739
	Endometrial cancer stage III (PT)	10014740
	Endometrial cancer stage IV (PT)	10014741
	Endometrial sarcoma (PT)	10057649
	Endometrial sarcoma metastatic (PT)	10067065
	Endometrial sarcoma recurrent (PT)	10067064
	Endometrial stromal sarcoma (PT)	10048397
	Endotheliomatosis (PT)	10076868
	Ependymoma malignant (PT)	10014968
	Epididymal cancer (PT)	10073115
	Epiglottic cancer (PT)	10084056
	Epithelioid mesothelioma (PT)	10073064
	Epithelioid sarcoma (PT)	10015099
	Epithelioid sarcoma metastatic (PT)	10015101
	Epithelioid sarcoma recurrent (PT)	10015104

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Ewing's sarcoma (PT)	10015560
	Ewing's sarcoma metastatic (PT)	10015562
	Ewing's sarcoma recurrent (PT)	10015564
	Ewing-like sarcoma (PT)	10081437
	External ear neoplasm malignant (PT)	10082277
	Extra-osseous Ewing's sarcoma (PT)	10015759
	Extra-osseous Ewing's sarcoma metastatic (PT)	10015761
	Extra-osseous Ewing's sarcoma recurrent (PT)	10015764
	Extragenital primary embryonal carcinoma (PT)	10015789
	Extragenital primary germ cell tumour (PT)	10073055
	Extragenital primary germ cell tumour mixed (PT)	10073056
	Extragenital primary germ cell tumour mixed stage I (PT)	10015800
	Extragenital primary germ cell tumour mixed stage II (PT)	10015801
	Extragenital primary germ cell tumour mixed stage III (PT)	10015802
	Extragenital primary malignant teratoma (PT)	10061848
	Extragenital primary non-seminoma (PT)	10061849
	Extragenital primary non-seminoma stage I (PT)	10015805
	Extragenital primary non-seminoma stage II (PT)	10015806
	Extragenital primary non-seminoma stage III (PT)	10015809
	Extragenital primary non-seminoma stage IV (PT)	10015810
	Extragenital primary seminoma (pure) (PT)	10073057
	Extragenital primary seminoma (pure) stage I (PT)	10015811
	Extragenital primary seminoma (pure) stage II (PT)	10015812
	Extragenital primary seminoma (pure) stage III (PT)	10015815
	Extragenital primary seminoma (pure) stage IV (PT)	10015816
	Extramammary Paget's disease (PT)	10068223
	Extraocular retinoblastoma (PT)	10015831

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Extraskeletal chondrosarcoma metastatic (PT)	10015840
	Extraskeletal chondrosarcoma recurrent (PT)	10015843
	Extraskeletal myxoid chondrosarcoma (PT)	10073134
	Extraskeletal osteosarcoma (PT)	10015847
	Extraskeletal osteosarcoma metastatic (PT)	10015849
	Extraskeletal osteosarcoma recurrent (PT)	10015852
	Fallopian tube cancer (PT)	10016180
	Fallopian tube cancer metastatic (PT)	10016182
	Fallopian tube cancer stage I (PT)	10016184
	Fallopian tube cancer stage II (PT)	10016185
	Fallopian tube cancer stage III (PT)	10016186
	Fallopian tube cancer stage IV (PT)	10016187
	Familial medullary thyroid cancer (PT)	10073153
	Female reproductive tract carcinoma in situ (PT)	10061154
	Fibrosarcoma (PT)	10016632
	Fibrosarcoma metastatic (PT)	10016635
	Follicular thyroid cancer (PT)	10016935
	Gallbladder adenocarcinoma (PT)	10058286
	Gallbladder adenosquamous carcinoma (PT)	10073067
	Gallbladder cancer (PT)	10017614
	Gallbladder cancer metastatic (PT)	10066879
	Gallbladder cancer recurrent (PT)	10017619
	Gallbladder cancer stage 0 (PT)	10059316
	Gallbladder cancer stage I (PT)	10059317
	Gallbladder cancer stage II (PT)	10058281
	Gallbladder cancer stage III (PT)	10058282
	Gallbladder cancer stage IV (PT)	10058283

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Gallbladder squamous cell carcinoma (PT)	10073068
	Ganglioglioma (PT)	10017701
	Ganglioneuroblastoma (PT)	10017708
	Gastric cancer (PT)	10017758
	Gastric cancer recurrent (PT)	10017761
	Gastric cancer stage 0 (PT)	10017762
	Gastric cancer stage I (PT)	10017763
	Gastric cancer stage II (PT)	10017764
	Gastric cancer stage III (PT)	10017765
	Gastric cancer stage IV (PT)	10061967
	Gastric sarcoma (PT)	10055008
	Gastrinoma malignant (PT)	10051709
	Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour disease (PT)	10077559
	Gastrointestinal adenocarcinoma (PT)	10081003
	Gastrointestinal cancer metastatic (PT)	10053548
	Gastrointestinal carcinoma (PT)	10017940
	Gastrointestinal carcinoma in situ (PT)	10061168
	Gastrointestinal melanoma (PT)	10077167
	Gastrointestinal stromal tumour (PT)	10051066
	Gastrooesophageal cancer (PT)	10062878
	Gastrooesophageal cancer recurrent (PT)	10081398
	Genital cancer male (PT)	10073116
	Genital cancer male in situ (PT)	10073124
	Genital neoplasm malignant female (PT)	10018160
	Genitourinary melanoma (PT)	10077166
	Germ cell cancer (PT)	10061184
	Germ cell cancer metastatic (PT)	10068971

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Second primary malignancies				Gestational trophoblastic tumour (PT)	10061988
				Gingival cancer (PT)	10067807
				Glioblastoma (PT)	10018336
				Glioblastoma multiforme (PT)	10018337
				Glioma (PT)	10018338
				Gliomatosis cerebri (PT)	10066254
				Glioneuronal tumour (PT)	10068601
				Gliosarcoma (PT)	10018340
				Glomangiopericytoma (PT)	10082347
				Glottis carcinoma (PT)	10018395
				Glucagonoma (PT)	10018404
				HER2 negative breast cancer (PT)	10083232
				HER2 positive breast cancer (PT)	10065430
				HER2 positive gastric cancer (PT)	10066896
				Haemangiopericytoma (PT)	10018825
				Haemangiopericytoma of meninges (PT)	10018826
				Head and neck cancer (PT)	10067821
				Head and neck cancer metastatic (PT)	10071540
				Head and neck cancer stage I (PT)	10071539
				Head and neck cancer stage II (PT)	10071538
				Head and neck cancer stage III (PT)	10071537
				Head and neck cancer stage IV (PT)	10071536
				Hepatic angiosarcoma (PT)	10067388
				Hepatic cancer (PT)	10073069
				Hepatic cancer metastatic (PT)	10055110
				Hepatic cancer recurrent (PT)	10073070
				Hepatic cancer stage I (PT)	10059318

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Hepatic cancer stage II (PT)	10059319
	Hepatic cancer stage III (PT)	10059324
	Hepatic cancer stage IV (PT)	10059325
	Hepatobiliary cancer (PT)	10073073
	Hepatobiliary cancer in situ (PT)	10073074
	Hepatoblastoma (PT)	10062001
	Hepatoblastoma recurrent (PT)	10019823
	Hepatocellular carcinoma (PT)	10073071
	Hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma (PT)	10067944
	Hereditary papillary renal carcinoma (PT)	10067943
	Hidradenocarcinoma (PT)	10073088
	Hormone receptor positive breast cancer (PT)	10083234
	Hormone refractory breast cancer (PT)	10076935
	Hormone-dependent prostate cancer (PT)	10071119
	Hormone-refractory prostate cancer (PT)	10062904
	Huerthle cell carcinoma (PT)	10066136
	Hypopharyngeal cancer (PT)	10021042
	Hypopharyngeal cancer recurrent (PT)	10021044
	Hypopharyngeal cancer stage 0 (PT)	10021045
	Hypopharyngeal cancer stage I (PT)	10021046
	Hypopharyngeal cancer stage II (PT)	10021047
	Hypopharyngeal cancer stage III (PT)	10021048
	Hypopharyngeal cancer stage IV (PT)	10021049
	Immune reconstitution inflammatory syndrome associated Kaposi's sarcoma (PT)	10072796
	Inflammatory carcinoma of breast recurrent (PT)	10021977
	Inflammatory carcinoma of breast stage III (PT)	10021978
	Inflammatory carcinoma of breast stage IV (PT)	10021979

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Inflammatory carcinoma of the breast (PT)	10021980
	Inflammatory malignant fibrous histiocytoma (PT)	10073142
	Inflammatory myofibroblastic tumour (PT)	10067917
	Intestinal adenocarcinoma (PT)	10051925
	Intestinal metastasis (PT)	10080311
	Intracranial germ cell tumour (PT)	10073751
	Intracranial meningioma malignant (PT)	10022770
	Intraductal papillary breast neoplasm (PT)	10073540
	Intraductal papillary-mucinous carcinoma of pancreas (PT)	10073365
	Intraductal proliferative breast lesion (PT)	10073094
	Intraocular melanoma (PT)	10061252
	Invasive breast carcinoma (PT)	10075713
	Invasive ductal breast carcinoma (PT)	10073095
	Invasive lobular breast carcinoma (PT)	10073096
	Invasive papillary breast carcinoma (PT)	10073098
	Iris melanoma (PT)	10073086
	Kaposi's sarcoma (PT)	10023284
	Kaposi's sarcoma AIDS related (PT)	10023286
	Kaposi's sarcoma classical type (PT)	10023288
	Keratinising squamous cell carcinoma of nasopharynx (PT)	10073324
	Keratoacanthoma (PT)	10023347
	Langerhans cell sarcoma (PT)	10078782
	Large cell lung cancer (PT)	10023774
	Large cell lung cancer metastatic (PT)	10069730
	Large cell lung cancer recurrent (PT)	10023775
	Large cell lung cancer stage 0 (PT)	10023776
	Large cell lung cancer stage I (PT)	10023777

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Large cell lung cancer stage II (PT)	10023778
	Large cell lung cancer stage III (PT)	10023779
	Large cell lung cancer stage IV (PT)	10023780
	Laryngeal cancer (PT)	10023825
	Laryngeal cancer metastatic (PT)	10070902
	Laryngeal cancer recurrent (PT)	10023828
	Laryngeal cancer stage 0 (PT)	10023829
	Laryngeal cancer stage I (PT)	10023830
	Laryngeal cancer stage II (PT)	10023831
	Laryngeal cancer stage III (PT)	10023832
	Laryngeal cancer stage IV (PT)	10023833
	Laryngeal squamous cell carcinoma (PT)	10023856
	Leiomyosarcoma (PT)	10024189
	Leiomyosarcoma metastatic (PT)	10024191
	Leiomyosarcoma recurrent (PT)	10024194
	Lentigo maligna (PT)	10024218
	Lentigo maligna recurrent (PT)	10024220
	Lentigo maligna stage I (PT)	10024221
	Lentigo maligna stage II (PT)	10024222
	Lentigo maligna stage III (PT)	10024223
	Lentigo maligna stage IV (PT)	10024224
	Leydig cell tumour of the testis (PT)	10024407
	Linitis plastica (PT)	10024520
	Lip and/or oral cavity cancer (PT)	10061523
	Lip and/or oral cavity cancer recurrent (PT)	10024535
	Lip and/or oral cavity cancer stage 0 (PT)	10024536
	Lip and/or oral cavity cancer stage I (PT)	10024537

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Lip and/or oral cavity cancer stage II (PT)	10024538
	Lip and/or oral cavity cancer stage III (PT)	10024539
	Lip and/or oral cavity cancer stage IV (PT)	10024540
	Lip neoplasm malignant stage unspecified (PT)	10024557
	Lip squamous cell carcinoma (PT)	10064055
	Liposarcoma (PT)	10024627
	Liposarcoma metastatic (PT)	10024629
	Liposarcoma recurrent (PT)	10024632
	Lobular breast carcinoma in situ (PT)	10073099
	Lung adenocarcinoma (PT)	10025031
	Lung adenocarcinoma recurrent (PT)	10025033
	Lung adenocarcinoma stage 0 (PT)	10025034
	Lung adenocarcinoma stage I (PT)	10025035
	Lung adenocarcinoma stage II (PT)	10025036
	Lung adenocarcinoma stage III (PT)	10025037
	Lung adenocarcinoma stage IV (PT)	10025038
	Lung cancer metastatic (PT)	10050017
	Lung carcinoma cell type unspecified recurrent (PT)	10025065
	Lung carcinoma cell type unspecified stage 0 (PT)	10025066
	Lung carcinoma cell type unspecified stage I (PT)	10025067
	Lung carcinoma cell type unspecified stage II (PT)	10025068
	Lung carcinoma cell type unspecified stage III (PT)	10025069
	Lung carcinoma cell type unspecified stage IV (PT)	10025070
	Lung infiltration malignant (PT)	10062041
	Lung neoplasm malignant (PT)	10058467
	Lung squamous cell carcinoma metastatic (PT)	10071533
	Lung squamous cell carcinoma recurrent (PT)	10025120

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Lung squamous cell carcinoma stage 0 (PT)	10025121
	Lung squamous cell carcinoma stage I (PT)	10025122
	Lung squamous cell carcinoma stage II (PT)	10025123
	Lung squamous cell carcinoma stage III (PT)	10025124
	Lung squamous cell carcinoma stage IV (PT)	10025125
	Malignant anorectal neoplasm (PT)	10061237
	Malignant blue naevus (PT)	10072448
	Malignant connective tissue neoplasm (PT)	10074340
	Malignant cranial nerve neoplasm (PT)	10061238
	Malignant fibrous histiocytoma (PT)	10025552
	Malignant fibrous histiocytoma metastatic (PT)	10025554
	Malignant fibrous histiocytoma of bone (PT)	10025557
	Malignant fibrous histiocytoma recurrent (PT)	10025561
	Malignant genitourinary tract neoplasm (PT)	10074419
	Malignant giant cell fibrous histiocytoma (PT)	10073141
	Malignant glioma (PT)	10065443
	Malignant haemangiopericytoma (PT)	10025566
	Malignant haemangiopericytoma metastatic (PT)	10025567
	Malignant haemangiopericytoma recurrent (PT)	10025570
	Malignant hydatidiform mole (PT)	10025598
	Malignant joint neoplasm (PT)	10078145
	Malignant mediastinal neoplasm (PT)	10061241
	Malignant melanoma (PT)	10025650
	Malignant melanoma in situ (PT)	10025652
	Malignant melanoma of eyelid (PT)	10063706
	Malignant melanoma of sites other than skin (PT)	10025654
Malignant melanoma stage I (PT)	10025668	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Malignant melanoma stage II (PT)	10025669
	Malignant melanoma stage III (PT)	10025670
	Malignant melanoma stage IV (PT)	10025671
	Malignant meningioma metastatic (PT)	10077758
	Malignant mesenchymoma (PT)	10061526
	Malignant mesenchymoma metastatic (PT)	10025674
	Malignant mesenchymoma recurrent (PT)	10025677
	Malignant mesenteric neoplasm (PT)	10067369
	Malignant middle ear neoplasm (PT)	10061267
	Malignant muscle neoplasm (PT)	10062050
	Malignant neoplasm of ampulla of Vater (PT)	10025697
	Malignant neoplasm of choroid (PT)	10025839
	Malignant neoplasm of conjunctiva (PT)	10025861
	Malignant neoplasm of cornea (PT)	10025871
	Malignant neoplasm of eye (PT)	10025910
	Malignant neoplasm of eyelid (PT)	10063693
	Malignant neoplasm of islets of Langerhans (PT)	10025997
	Malignant neoplasm of lacrimal duct (PT)	10026030
	Malignant neoplasm of lacrimal gland (PT)	10026031
	Malignant neoplasm of orbit (PT)	10026183
	Malignant neoplasm of paraurethral glands (PT)	10026326
	Malignant neoplasm of placenta (PT)	10026350
	Malignant neoplasm of pleura (PT)	10026351
	Malignant neoplasm of pleura metastatic (PT)	10072432
	Malignant neoplasm of renal pelvis (PT)	10026426
	Malignant neoplasm of retina (PT)	10026432
	Malignant neoplasm of seminal vesicle (PT)	10068124

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Malignant neoplasm of spermatic cord (PT)	10026470
	Malignant neoplasm of spinal cord (PT)	10026472
	Malignant neoplasm of thorax (PT)	10026532
	Malignant neoplasm of unknown primary site (PT)	10073059
	Malignant neoplasm of uterine adnexa (PT)	10026616
	Malignant neoplasm papilla of Vater (PT)	10077303
	Malignant nervous system neoplasm (PT)	10061268
	Malignant nipple neoplasm (PT)	10062051
	Malignant nipple neoplasm female (PT)	10053129
	Malignant nipple neoplasm male (PT)	10053128
	Malignant oligodendroglioma (PT)	10026659
	Malignant ovarian cyst (PT)	10026662
	Malignant palate neoplasm (PT)	10026663
	Malignant pericardial neoplasm (PT)	10054946
	Malignant peritoneal neoplasm (PT)	10061269
	Malignant pituitary tumour (PT)	10026672
	Malignant polyp (PT)	10078695
	Malignant respiratory tract neoplasm (PT)	10061270
	Malignant sweat gland neoplasm (PT)	10073087
	Malignant transformation (PT)	10064912
	Malignant urinary tract neoplasm (PT)	10061272
	Marjolin's ulcer (PT)	10076248
	Maternal cancer in pregnancy (PT)	10079877
	Medullary carcinoma of breast (PT)	10027095
	Medullary thyroid cancer (PT)	10027105
	Medulloblastoma (PT)	10027107
	Medulloblastoma recurrent (PT)	10066594

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Melanoma recurrent (PT)	10066600
	Meningioma malignant (PT)	10027193
	Mesothelioma malignant (PT)	10027407
	Mesothelioma malignant recurrent (PT)	10027411
	Metaplastic breast carcinoma (PT)	10073100
	Metastases to Eustachian tube (PT)	10051666
	Metastases to abdominal cavity (PT)	10027450
	Metastases to abdominal wall (PT)	10051664
	Metastases to adrenals (PT)	10027451
	Metastases to biliary tract (PT)	10062195
	Metastases to bladder (PT)	10049722
	Metastases to bone (PT)	10027452
	Metastases to breast (PT)	10027454
	Metastases to central nervous system (PT)	10059282
	Metastases to chest wall (PT)	10051663
	Metastases to diaphragm (PT)	10051665
	Metastases to eye (PT)	10049724
	Metastases to fallopian tube (PT)	10049727
	Metastases to gallbladder (PT)	10051667
	Metastases to gastrointestinal tract (PT)	10062196
	Metastases to heart (PT)	10049717
Metastases to kidney (PT)	10027455	
Metastases to larynx (PT)	10051668	
Metastases to liver (PT)	10027457	
Metastases to lung (PT)	10027458	
Metastases to meninges (PT)	10051696	
Metastases to mouth (PT)	10051669	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Metastases to muscle (PT)	10049730
	Metastases to nasal sinuses (PT)	10051670
	Metastases to neck (PT)	10027460
	Metastases to nervous system (PT)	10061287
	Metastases to oesophagus (PT)	10051671
	Metastases to ovary (PT)	10027462
	Metastases to pancreas (PT)	10049721
	Metastases to pelvis (PT)	10070913
	Metastases to penis (PT)	10051672
	Metastases to perineum (PT)	10051673
	Metastases to peripheral nervous system (PT)	10051674
	Metastases to peripheral vascular system (PT)	10058307
	Metastases to peritoneum (PT)	10051676
	Metastases to pharynx (PT)	10051677
	Metastases to pituitary gland (PT)	10049728
	Metastases to placenta (PT)	10049725
	Metastases to pleura (PT)	10027463
	Metastases to prostate (PT)	10051678
	Metastases to rectum (PT)	10051679
	Metastases to reproductive organ (PT)	10061288
Metastases to retroperitoneum (PT)	10051680	
Metastases to salivary gland (PT)	10051681	
Metastases to skin (PT)	10027465	
Metastases to soft tissue (PT)	10062197	
Metastases to spinal cord (PT)	10078267	
Metastases to spine (PT)	10027468	
Metastases to stomach (PT)	10049718	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Metastases to testicle (PT)	10051683
	Metastases to the mediastinum (PT)	10027469
	Metastases to the respiratory system (PT)	10061600
	Metastases to thorax (PT)	10051684
	Metastases to thyroid (PT)	10049723
	Metastases to tonsils (PT)	10077476
	Metastases to trachea (PT)	10051685
	Metastases to urinary tract (PT)	10056251
	Metastases to uterus (PT)	10049726
	Metastases to vagina (PT)	10075555
	Metastasis (PT)	10062194
	Metastatic bronchial carcinoma (PT)	10058306
	Metastatic carcinoid tumour (PT)	10068115
	Metastatic carcinoma of the bladder (PT)	10057352
	Metastatic choriocarcinoma (PT)	10071532
	Metastatic gastric cancer (PT)	10063916
	Metastatic glioma (PT)	10063157
	Metastatic glucagonoma (PT)	10075245
	Metastatic malignant melanoma (PT)	10027480
	Metastatic neoplasm (PT)	10061289
	Metastatic nervous system neoplasm (PT)	10077703
	Metastatic ocular melanoma (PT)	10068117
	Metastatic renal cell carcinoma (PT)	10050513
	Metastatic salivary gland cancer (PT)	10066882
	Metastatic squamous cell carcinoma (PT)	10063569
	Metastatic uterine cancer (PT)	10068116
	Microsatellite instability cancer (PT)	10079618

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Second primary malignancies				Mismatch repair cancer syndrome (PT)	10077888
				Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (PT)	10076748
				Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma (PT)	10027761
				Mixed-type liposarcoma (PT)	10073136
				Mucinous adenocarcinoma of appendix (PT)	10073361
				Mucinous breast carcinoma (PT)	10073101
				Mucinous cystadenocarcinoma ovary (PT)	10054914
				Mucinous endometrial carcinoma (PT)	10028076
				Mucoepidermoid carcinoma (PT)	10057269
				Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland (PT)	10073371
				Musculoskeletal cancer (PT)	10077675
				Myxofibrosarcoma (PT)	10066948
				Myxoid liposarcoma (PT)	10073137
				NUT midline carcinoma (PT)	10078295
				Naevoid melanoma (PT)	10079054
				Nasal cavity cancer (PT)	10028729
				Nasal sinus cancer (PT)	10028767
				Nasopharyngeal cancer (PT)	10061306
				Nasopharyngeal cancer metastatic (PT)	10079104
				Nasopharyngeal cancer recurrent (PT)	10028787
				Nasopharyngeal cancer stage 0 (PT)	10028788
				Nasopharyngeal cancer stage I (PT)	10028789
				Nasopharyngeal cancer stage II (PT)	10028790
				Nasopharyngeal cancer stage III (PT)	10028791
				Nasopharyngeal cancer stage IV (PT)	10028792
				Neonatal neuroblastoma (PT)	10049793
				Neoplasm malignant (PT)	10028997

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Nephroblastoma (PT)	10029145
	Neuroblastoma (PT)	10029260
	Neuroblastoma recurrent (PT)	10066595
	Neuroendocrine breast tumour (PT)	10073103
	Neuroendocrine carcinoma (PT)	10057270
	Neuroendocrine carcinoma metastatic (PT)	10071542
	Neuroendocrine carcinoma of prostate (PT)	10082915
	Neuroendocrine carcinoma of the bladder (PT)	10078341
	Neuroendocrine carcinoma of the skin (PT)	10029266
	Neuroendocrine tumour (PT)	10052399
	Neuroendocrine tumour of the lung (PT)	10078174
	Neuroendocrine tumour of the lung metastatic (PT)	10078175
	Neurofibrosarcoma (PT)	10061527
	Neurofibrosarcoma metastatic (PT)	10029274
	Neurofibrosarcoma recurrent (PT)	10029277
	Nodular melanoma (PT)	10029488
	Non-renal cell carcinoma of kidney (PT)	10061872
	Non-small cell lung cancer (PT)	10061873
	Non-small cell lung cancer metastatic (PT)	10059515
	Non-small cell lung cancer recurrent (PT)	10029515
	Non-small cell lung cancer stage 0 (PT)	10029516
	Non-small cell lung cancer stage I (PT)	10029517
	Non-small cell lung cancer stage II (PT)	10029518
	Non-small cell lung cancer stage III (PT)	10029519
	Non-small cell lung cancer stage IIIA (PT)	10029520
	Non-small cell lung cancer stage IIIB (PT)	10029521
	Non-small cell lung cancer stage IV (PT)	10029522

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Nongerminomatous germ cell tumour of the CNS (PT)	10065871
	Nonkeratinising carcinoma of nasopharynx (PT)	10073325
	Ocular cancer metastatic (PT)	10055099
	Ocular haemangiopericytoma (PT)	10057416
	Oesophageal adenocarcinoma (PT)	10030137
	Oesophageal adenocarcinoma recurrent (PT)	10030140
	Oesophageal adenocarcinoma stage 0 (PT)	10030141
	Oesophageal adenocarcinoma stage I (PT)	10030142
	Oesophageal adenocarcinoma stage II (PT)	10030143
	Oesophageal adenocarcinoma stage III (PT)	10030144
	Oesophageal adenocarcinoma stage IV (PT)	10030145
	Oesophageal adenosquamous carcinoma (PT)	10082968
	Oesophageal cancer metastatic (PT)	10055102
	Oesophageal carcinoma (PT)	10030155
	Oesophageal carcinoma recurrent (PT)	10030159
	Oesophageal carcinoma stage 0 (PT)	10030162
	Oesophageal squamous cell carcinoma (PT)	10061534
	Oesophageal squamous cell carcinoma metastatic (PT)	10058527
	Oesophageal squamous cell carcinoma recurrent (PT)	10030187
	Oesophageal squamous cell carcinoma stage 0 (PT)	10030188
	Oesophageal squamous cell carcinoma stage I (PT)	10030189
	Oesophageal squamous cell carcinoma stage II (PT)	10030190
	Oesophageal squamous cell carcinoma stage III (PT)	10030191
	Oesophageal squamous cell carcinoma stage IV (PT)	10030192
	Oligoastrocytoma (PT)	10073131
	Oligodendroglioma (PT)	10030286
	Optic glioma (PT)	10073338

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Oral cavity cancer metastatic (PT)	10055098
	Oropharyngeal cancer (PT)	10031096
	Oropharyngeal cancer recurrent (PT)	10031098
	Oropharyngeal cancer stage 0 (PT)	10031099
	Oropharyngeal cancer stage I (PT)	10031100
	Oropharyngeal cancer stage II (PT)	10031101
	Oropharyngeal cancer stage III (PT)	10031102
	Oropharyngeal cancer stage IV (PT)	10064099
	Oropharyngeal lymphoepithelioma (PT)	10031104
	Oropharyngeal squamous cell carcinoma (PT)	10031112
	Osteosarcoma (PT)	10031291
	Osteosarcoma metastatic (PT)	10031294
	Osteosarcoma recurrent (PT)	10031296
	Otic cancer metastatic (PT)	10055100
	Ovarian cancer (PT)	10033128
	Ovarian cancer metastatic (PT)	10057529
	Ovarian cancer recurrent (PT)	10066697
	Ovarian cancer stage I (PT)	10070905
	Ovarian cancer stage II (PT)	10070906
	Ovarian cancer stage III (PT)	10070907
	Ovarian cancer stage IV (PT)	10070908
	Ovarian clear cell carcinoma (PT)	10073268
	Ovarian dysgerminoma stage I (PT)	10033144
Ovarian dysgerminoma stage II (PT)	10033148	
Ovarian dysgerminoma stage III (PT)	10033152	
Ovarian dysgerminoma stage IV (PT)	10033156	
Ovarian dysgerminoma stage unspecified (PT)	10052759	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events				MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	Sublevel 4	
Second primary malignancies		Ovarian embryonal carcinoma (PT)			10056266
		Ovarian endometrioid carcinoma (PT)			10073269
		Ovarian epithelial cancer (PT)			10061328
		Ovarian epithelial cancer metastatic (PT)			10033158
		Ovarian epithelial cancer recurrent (PT)			10033160
		Ovarian epithelial cancer stage I (PT)			10033161
		Ovarian epithelial cancer stage II (PT)			10033162
		Ovarian epithelial cancer stage III (PT)			10033163
		Ovarian epithelial cancer stage IV (PT)			10033164
		Ovarian germ cell cancer (PT)			10061893
		Ovarian germ cell cancer stage I (PT)			10061894
		Ovarian germ cell cancer stage II (PT)			10061895
		Ovarian germ cell cancer stage III (PT)			10061896
		Ovarian germ cell cancer stage IV (PT)			10061897
		Ovarian germ cell choriocarcinoma (PT)			10073262
		Ovarian germ cell choriocarcinoma stage I (PT)			10033183
		Ovarian germ cell choriocarcinoma stage II (PT)			10033187
		Ovarian germ cell choriocarcinoma stage III (PT)			10033191
		Ovarian germ cell choriocarcinoma stage IV (PT)			10033195
		Ovarian germ cell embryonal carcinoma stage I (PT)			10033196
		Ovarian germ cell embryonal carcinoma stage II (PT)			10033200
		Ovarian germ cell embryonal carcinoma stage III (PT)			10033204
		Ovarian germ cell embryonal carcinoma stage IV (PT)			10033208
		Ovarian germ cell endodermal sinus tumour (PT)			10073263
		Ovarian germ cell endodermal sinus tumour stage I (PT)			10033218
		Ovarian germ cell endodermal sinus tumour stage II (PT)			10033219
		Ovarian germ cell endodermal sinus tumour stage III (PT)			10033220

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Ovarian germ cell endodermal sinus tumour stage IV (PT)	10033221
	Ovarian germ cell polyembryoma (PT)	10073264
	Ovarian germ cell polyembryoma stage I (PT)	10033223
	Ovarian germ cell polyembryoma stage II (PT)	10033227
	Ovarian germ cell polyembryoma stage III (PT)	10033231
	Ovarian germ cell polyembryoma stage IV (PT)	10033235
	Ovarian germ cell teratoma (PT)	10073265
	Ovarian germ cell teratoma stage I (PT)	10033237
	Ovarian germ cell teratoma stage II (PT)	10033241
	Ovarian germ cell teratoma stage III (PT)	10033245
	Ovarian germ cell teratoma stage IV (PT)	10033249
	Ovarian germ cell tumour mixed (PT)	10073259
	Ovarian granulosa-theca cell tumour (PT)	10057376
	Ovarian low malignant potential tumour (PT)	10033268
	Ovarian melanoma (PT)	10082079
	Ovarian stromal cancer (PT)	10065858
	Paget's disease of nipple (PT)	10033364
	Paget's disease of penis (PT)	10033365
	Paget's disease of the vulva (PT)	10033369
	Pancoast's tumour (PT)	10033572
	Pancreatic carcinoma (PT)	10033609
	Pancreatic carcinoma metastatic (PT)	10033610
	Pancreatic carcinoma recurrent (PT)	10033613
Pancreatic carcinoma stage 0 (PT)	10059320	
Pancreatic carcinoma stage I (PT)	10059321	
Pancreatic carcinoma stage II (PT)	10059322	
Pancreatic carcinoma stage III (PT)	10059323	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Pancreatic carcinoma stage IV (PT)	10059326
	Pancreatic neuroendocrine tumour (PT)	10067517
	Pancreatic neuroendocrine tumour metastatic (PT)	10068909
	Pancreatic sarcoma (PT)	10055006
	Pancreatoblastoma (PT)	10073367
	Papillary renal cell carcinoma (PT)	10078493
	Papillary serous endometrial carcinoma (PT)	10033700
	Papillary thyroid cancer (PT)	10033701
	Paraganglion neoplasm malignant (PT)	10033791
	Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm (PT)	10061909
	Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm recurrent (PT)	10033855
	Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage 0 (PT)	10033856
	Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage I (PT)	10033857
	Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage II (PT)	10033858
	Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage III (PT)	10033859
	Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage IV (PT)	10033860
	Parathyroid tumour malignant (PT)	10033965
	Penile cancer (PT)	10034299
	Penile squamous cell carcinoma (PT)	10059631
	Penis carcinoma metastatic (PT)	10034329
	Penis carcinoma recurrent (PT)	10034331
	Penis carcinoma stage I (PT)	10034332
	Penis carcinoma stage II (PT)	10034333
	Penis carcinoma stage III (PT)	10034334
	Penis carcinoma stage IV (PT)	10034335
	Pericardial mesothelioma malignant (PT)	10073066
	Pericardial mesothelioma malignant recurrent (PT)	10034480

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events	MedDRA code
	Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	
Second primary malignancies	Peripheral neuroepithelioma of bone (PT)	10061342
	Peripheral neuroepithelioma of bone metastatic (PT)	10034603
	Peripheral neuroepithelioma of bone recurrent (PT)	10034605
	Peripheral neuroepithelioma of soft tissue (PT)	10057646
	Peripheral primitive neuroectodermal bone tumour (PT)	10073107
	Peripheral primitive neuroectodermal tumour of soft tissue (PT)	10073144
	Peritoneal carcinoma metastatic (PT)	10068974
	Peritoneal mesothelioma malignant (PT)	10056558
	Peritoneal mesothelioma malignant recurrent (PT)	10034671
	Peritoneal sarcoma (PT)	10051949
	Phaeochromocytoma malignant (PT)	10051710
	Pharyngeal cancer (PT)	10034811
	Pharyngeal cancer metastatic (PT)	10055104
	Pharyngeal cancer recurrent (PT)	10034813
	Pharyngeal cancer stage 0 (PT)	10034814
	Pharyngeal cancer stage I (PT)	10034815
	Pharyngeal cancer stage II (PT)	10034816
	Pharyngeal cancer stage III (PT)	10034817
	Pharyngeal cancer stage IV (PT)	10034818
	Pilomatrix carcinoma (PT)	10075614
	Pineal germinoma (PT)	10035052
	Pineal parenchymal neoplasm malignant (PT)	10061537
	Pinealoblastoma (PT)	10050487
	Pituitary cancer metastatic (PT)	10055106
	Pituitary neoplasm malignant recurrent (PT)	10057838
	Pleomorphic leiomyosarcoma (PT)	10082419
	Pleomorphic liposarcoma (PT)	10073138

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events	MedDRA code
	Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	
Second primary malignancies	Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma (PT)	10073143
	Pleural mesothelioma (PT)	10035603
	Pleural mesothelioma malignant (PT)	10059518
	Pleural mesothelioma malignant recurrent (PT)	10035607
	Pleural sarcoma (PT)	10051950
	Pleuropulmonary blastoma (PT)	10080682
	Poorly differentiated thyroid carcinoma (PT)	10076603
	Porocarcinoma (PT)	10063609
	Postcricoid cancer (PT)	10036334
	Primary pulmonary melanoma (PT)	10080717
	Primitive neuroectodermal tumour (PT)	10057846
	Primitive neuroectodermal tumour metastatic (PT)	10068910
	Prostate cancer (PT)	10060862
	Prostate cancer metastatic (PT)	10036909
	Prostate cancer recurrent (PT)	10036911
	Prostate cancer stage 0 (PT)	10036912
	Prostate cancer stage I (PT)	10036917
	Prostate cancer stage II (PT)	10036918
	Prostate cancer stage III (PT)	10036919
	Prostate cancer stage IV (PT)	10036920
	Pseudosarcoma (PT)	10051807
	Queyrat erythroplasia (PT)	10037732
	Rectal adenocarcinoma (PT)	10038019
	Rectal cancer (PT)	10038038
	Rectal cancer metastatic (PT)	10055097
	Rectal cancer recurrent (PT)	10038046
	Rectal cancer stage 0 (PT)	10038047

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Rectal cancer stage I (PT)	10038048
	Rectal cancer stage II (PT)	10038049
	Rectal cancer stage III (PT)	10038050
	Rectal cancer stage IV (PT)	10038051
	Rectosigmoid cancer (PT)	10038086
	Rectosigmoid cancer metastatic (PT)	10069728
	Rectosigmoid cancer recurrent (PT)	10038094
	Rectosigmoid cancer stage 0 (PT)	10038095
	Rectosigmoid cancer stage I (PT)	10038096
	Rectosigmoid cancer stage II (PT)	10038097
	Rectosigmoid cancer stage III (PT)	10038098
	Rectosigmoid cancer stage IV (PT)	10038099
	Recurrent cancer (PT)	10038111
	Refractory cancer (PT)	10070308
	Renal cancer (PT)	10038389
	Renal cancer metastatic (PT)	10050018
	Renal cancer recurrent (PT)	10038390
	Renal cancer stage I (PT)	10038391
	Renal cancer stage II (PT)	10038392
	Renal cancer stage III (PT)	10038393
	Renal cancer stage IV (PT)	10038394
	Renal cell carcinoma (PT)	10067946
	Renal cell carcinoma recurrent (PT)	10038410
	Renal cell carcinoma stage I (PT)	10038411
	Renal cell carcinoma stage II (PT)	10038412
Renal cell carcinoma stage III (PT)	10038413	
Renal cell carcinoma stage IV (PT)	10038414	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Respiratory tract carcinoma in situ (PT)	10038724
	Retinal melanoma (PT)	10038878
	Retinoblastoma (PT)	10038916
	Retroperitoneal cancer (PT)	10038977
	Retroperitoneal neoplasm metastatic (PT)	10062485
	Rhabdoid tumour (PT)	10073334
	Rhabdoid tumour of the kidney (PT)	10039019
	Rhabdomyosarcoma (PT)	10039022
	Rhabdomyosarcoma recurrent (PT)	10039027
	Round cell liposarcoma (PT)	10073139
	Salivary gland cancer (PT)	10061934
	Salivary gland cancer recurrent (PT)	10039398
	Salivary gland cancer stage 0 (PT)	10039399
	Salivary gland cancer stage I (PT)	10039400
	Salivary gland cancer stage II (PT)	10039401
	Salivary gland cancer stage III (PT)	10039402
	Salivary gland cancer stage IV (PT)	10039403
	Sarcoma (PT)	10039491
	Sarcoma metastatic (PT)	10068595
	Sarcoma of skin (PT)	10039495
	Sarcoma uterus (PT)	10039497
	Sarcomatoid carcinoma (PT)	10080324
	Sarcomatoid carcinoma of the lung (PT)	10081400
	Sarcomatoid mesothelioma (PT)	10073065
	Sarcomatosis (PT)	10039500
	Scrotal cancer (PT)	10039744
	Sebaceous carcinoma (PT)	10068784

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Second primary malignancy (PT)	10039801
	Seminoma (PT)	10039956
	Serous cystadenocarcinoma ovary (PT)	10054913
	Signet-ring cell carcinoma (PT)	10057266
	Sinus cancer metastatic (PT)	10055105
	Skin angiosarcoma (PT)	10072891
	Skin cancer (PT)	10040808
	Skin cancer metastatic (PT)	10055115
	Skin squamous cell carcinoma metastatic (PT)	10077314
	Skin squamous cell carcinoma recurrent (PT)	10081136
	Small cell carcinoma (PT)	10041056
	Small cell carcinoma of the cervix (PT)	10041057
	Small cell lung cancer (PT)	10041067
	Small cell lung cancer extensive stage (PT)	10041068
	Small cell lung cancer limited stage (PT)	10041069
	Small cell lung cancer metastatic (PT)	10059514
	Small cell lung cancer recurrent (PT)	10041070
	Small intestine adenocarcinoma (PT)	10073373
	Small intestine carcinoma (PT)	10054184
	Small intestine carcinoma metastatic (PT)	10041121
	Small intestine carcinoma recurrent (PT)	10041124
	Small intestine carcinoma stage 0 (PT)	10059368
	Small intestine carcinoma stage I (PT)	10059369
	Small intestine carcinoma stage II (PT)	10059370
	Small intestine carcinoma stage III (PT)	10059371
Small intestine carcinoma stage IV (PT)	10059372	
Small intestine leiomyosarcoma (PT)	10041127	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Soft tissue sarcoma (PT)	10075333
	Solid pseudopapillary tumour of the pancreas (PT)	10069345
	Spermatocytic seminoma (PT)	10073118
	Spinal meningioma malignant (PT)	10041580
	Spindle cell sarcoma (PT)	10049067
	Squamous cell breast carcinoma (PT)	10079307
	Squamous cell carcinoma (PT)	10041823
	Squamous cell carcinoma of head and neck (PT)	10060121
	Squamous cell carcinoma of lung (PT)	10041826
	Squamous cell carcinoma of pharynx (PT)	10066471
	Squamous cell carcinoma of skin (PT)	10041834
	Squamous cell carcinoma of the cervix (PT)	10041848
	Squamous cell carcinoma of the hypopharynx (PT)	10041849
	Squamous cell carcinoma of the oral cavity (PT)	10041857
	Squamous cell carcinoma of the parotid gland (PT)	10082230
	Squamous cell carcinoma of the tongue (PT)	10041865
	Squamous cell carcinoma of the vagina (PT)	10041866
	Squamous cell carcinoma of the vulva (PT)	10041875
	Squamous endometrial carcinoma (PT)	10041883
	Stewart-Treves syndrome (PT)	10059498
	Superficial spreading melanoma stage I (PT)	10042549
	Superficial spreading melanoma stage II (PT)	10042550
	Superficial spreading melanoma stage III (PT)	10042551
	Superficial spreading melanoma stage IV (PT)	10042552
	Superficial spreading melanoma stage unspecified (PT)	10042553
	Synovial sarcoma (PT)	10042863
	Synovial sarcoma metastatic (PT)	10042864

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Synovial sarcoma recurrent (PT)	10042867
	Testicular cancer metastatic (PT)	10055103
	Testicular choriocarcinoma (PT)	10062122
	Testicular choriocarcinoma recurrent (PT)	10069812
	Testicular choriocarcinoma stage I (PT)	10043303
	Testicular choriocarcinoma stage II (PT)	10043304
	Testicular choriocarcinoma stage III (PT)	10043305
	Testicular embryonal carcinoma (PT)	10062123
	Testicular embryonal carcinoma stage I (PT)	10043309
	Testicular embryonal carcinoma stage II (PT)	10043310
	Testicular embryonal carcinoma stage III (PT)	10043311
	Testicular germ cell cancer (PT)	10061378
	Testicular germ cell cancer metastatic (PT)	10068694
	Testicular germ cell tumour mixed (PT)	10073119
	Testicular germ cell tumour mixed stage I (PT)	10043331
	Testicular germ cell tumour mixed stage II (PT)	10043332
	Testicular germ cell tumour mixed stage III (PT)	10043333
	Testicular leiomyosarcoma (PT)	10057340
	Testicular malignant teratoma (PT)	10073120
	Testicular malignant teratoma stage I (PT)	10043339
	Testicular malignant teratoma stage II (PT)	10043340
	Testicular malignant teratoma stage III (PT)	10043341
	Testicular seminoma (pure) (PT)	10062124
	Testicular seminoma (pure) stage I (PT)	10043350
	Testicular seminoma (pure) stage II (PT)	10043351
	Testicular seminoma (pure) stage III (PT)	10043352
Testicular yolk sac tumour (PT)	10073121	

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Testicular yolk sac tumour stage I (PT)	10043357
	Testicular yolk sac tumour stage II (PT)	10043358
	Testicular yolk sac tumour stage III (PT)	10043359
	Testis cancer (PT)	10057644
	Testis cancer recurrent (PT)	10069813
	Throat cancer (PT)	10043515
	Thyroid cancer (PT)	10066474
	Thyroid cancer metastatic (PT)	10055107
	Thyroid cancer recurrent (PT)	10072162
	Thyroid cancer stage 0 (PT)	10070567
	Thyroid cancer stage I (PT)	10071027
	Thyroid cancer stage II (PT)	10071028
	Thyroid cancer stage III (PT)	10071029
	Thyroid cancer stage IV (PT)	10071030
	Tongue cancer metastatic (PT)	10055109
	Tongue cancer recurrent (PT)	10071251
	Tongue carcinoma stage 0 (PT)	10058429
	Tongue carcinoma stage I (PT)	10058430
	Tongue carcinoma stage II (PT)	10058431
	Tongue carcinoma stage III (PT)	10058432
	Tongue carcinoma stage IV (PT)	10058433
	Tongue neoplasm malignant stage unspecified (PT)	10043966
	Tonsil cancer (PT)	10044002
	Tonsil cancer metastatic (PT)	10072792
	Tracheal cancer (PT)	10044285
	Transitional cell cancer of renal pelvis and ureter metastatic (PT)	10044406
	Transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter (PT)	10044407

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events	MedDRA code
	Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	
Second primary malignancies	Transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter localised (PT)	10044408
	Transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter recurrent (PT)	10044410
	Transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter regional (PT)	10044411
	Transitional cell carcinoma (PT)	10044412
	Transitional cell carcinoma metastatic (PT)	10071080
	Transitional cell carcinoma recurrent (PT)	10077051
	Transitional cell carcinoma urethra (PT)	10044426
	Trichoblastic carcinoma (PT)	10080660
	Triple negative breast cancer (PT)	10075566
	Triple positive breast cancer (PT)	10083233
	Tubular breast carcinoma (PT)	10073104
	Tumour budding (PT)	10076969
	Undifferentiated carcinoma of colon (PT)	10073362
	Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma (PT)	10073328
	Undifferentiated sarcoma (PT)	10045515
	Ureteric cancer (PT)	10046392
	Ureteric cancer local (PT)	10046393
	Ureteric cancer metastatic (PT)	10046394
	Ureteric cancer recurrent (PT)	10046396
	Ureteric cancer regional (PT)	10046397
	Urethral cancer (PT)	10046431
	Urethral cancer metastatic (PT)	10046433
	Urethral cancer recurrent (PT)	10046435
	Urethral melanoma metastatic (PT)	10072793
	Urinary bladder sarcoma (PT)	10051690
	Urinary tract carcinoma in situ (PT)	10061396
	Uterine cancer (PT)	10046766

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Uterine carcinoma in situ (PT)	10046770
	Uterine leiomyosarcoma (PT)	10046799
	Uveal melanoma (PT)	10081431
	Vaginal adenocarcinoma (PT)	10065349
	Vaginal cancer (PT)	10046885
	Vaginal cancer metastatic (PT)	10046887
	Vaginal cancer recurrent (PT)	10046889
	Vaginal cancer stage 0 (PT)	10046890
	Vaginal cancer stage I (PT)	10046891
	Vaginal cancer stage II (PT)	10046892
	Vaginal cancer stage III (PT)	10046893
	Vaginal cancer stage IVA (PT)	10046894
	Vaginal cancer stage IVB (PT)	10046895
	Vulval cancer (PT)	10047741
	Vulval cancer metastatic (PT)	10047742
	Vulval cancer recurrent (PT)	10047744
	Vulval cancer stage 0 (PT)	10047745
	Vulval cancer stage I (PT)	10047746
	Vulval cancer stage II (PT)	10047747
	Vulval cancer stage III (PT)	10047748
	Vulval cancer stage IV (PT)	10047749
	Vulvar adenocarcinoma (PT)	10063536
	Vulvar basal cell carcinoma (PT)	10082639
	Tumours of unspecified malignancy (SMQ) (broad)	20000195
	Haematological tumours of unspecified malignancy (SMQ) (broad)	20000229
	Epstein Barr virus positive mucocutaneous ulcer (PT)	10079386
	Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorder (PT)	10068349

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Good syndrome (PT)	10079838
	Haematopoietic neoplasm (PT)	10061187
	Langerhans' cell histiocytosis (PT)	10069698
	Large granular lymphocytosis (PT)	10023791
	Lymphatic system neoplasm (PT)	10062044
	Lymphoproliferative disorder (PT)	10061232
	Lymphoproliferative disorder in remission (PT)	10061233
	Myeloproliferative neoplasm (PT)	10077465
	Neoplasm of thymus (PT)	10056296
	Post transplant lymphoproliferative disorder (PT)	10051358
	Splenic neoplasm malignancy unspecified (PT)	10053190
	Systemic mastocytosis (PT)	10042949
	Thymoma (PT)	10043670
	Non-haematological tumours of unspecified malignancy (SMQ) (broad)	20000230
	ACTH-producing pituitary tumour (PT)	10000613
	APUDoma (PT)	10003069
	Abdominal neoplasm (PT)	10060925
	Abdominal wall neoplasm (PT)	10061610
	Adrenal neoplasm (PT)	10061588
	Anal neoplasm (PT)	10061629
	Astroblastoma (PT)	10079366
	Atypical fibroxanthoma (PT)	10064755
	Biliary neoplasm (PT)	10004668
	Bladder neoplasm (PT)	10005056
	Bone giant cell tumour (PT)	10005969
	Bone neoplasm (PT)	10005995
	Borderline mucinous tumour of ovary (PT)	10073266

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Borderline ovarian tumour (PT)	10006032
	Borderline serous tumour of ovary (PT)	10073267
	Brain neoplasm (PT)	10061019
	Brain teratoma (PT)	10068394
	Breast neoplasm (PT)	10006279
	Brenner tumour (PT)	10073258
	Bronchial neoplasm (PT)	10052245
	Cardiac neoplasm unspecified (PT)	10051549
	Cardiac teratoma (PT)	10057456
	Cartilage neoplasm (PT)	10061746
	Central nervous system neoplasm (PT)	10007958
	Cerebellar tumour (PT)	10061750
	Cerebellopontine angle tumour (PT)	10069726
	Cervix neoplasm (PT)	10008354
	Chest wall tumour (PT)	10072960
	Choroid neoplasm (PT)	10057405
	Colon neoplasm (PT)	10061045
	Congenital neoplasm (PT)	10078557
	Congenital teratoma (PT)	10052012
	Conjunctival neoplasm (PT)	10057406
	Conjunctival primary acquired melanosis (PT)	10066925
	Connective tissue neoplasm (PT)	10061088
	Diaphragm neoplasm (PT)	10051932
	Duodenal neoplasm (PT)	10061825
	Dysplastic naevus syndrome (PT)	10013960
	Ear neoplasm (PT)	10055016
	Endocrine neoplasm (PT)	10061121

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Endometrial neoplasm (PT)	10014759
	Ependymoma (PT)	10014967
	Epididymal neoplasm (PT)	10069101
	Extradural neoplasm (PT)	10058955
	Eyelid tumour (PT)	10050497
	Fallopian tube neoplasm (PT)	10061855
	Female reproductive neoplasm (PT)	10061153
	Gallbladder neoplasm (PT)	10073072
	Gastric neoplasm (PT)	10061968
	Gastrinoma (PT)	10017852
	Gastrointestinal neoplasm (PT)	10061174
	Gastrointestinal submucosal tumour (PT)	10072581
	Genitourinary tract neoplasm (PT)	10061183
	Germ cell neoplasm (PT)	10075292
	Granular cell tumour (PT)	10060980
	Granulosa cell tumour of the testis (PT)	10078131
	Growth hormone-producing pituitary tumour (PT)	10018758
	Hepatic neoplasm (PT)	10019695
	Hepatobiliary neoplasm (PT)	10061203
	Hormone-secreting ovarian tumour (PT)	10020391
	Hypopharyngeal neoplasm (PT)	10056305
	Insulinoma (PT)	10022498
	Iris neoplasm (PT)	10057412
	Joint neoplasm (PT)	10078144
	Lacrimal duct neoplasm (PT)	10057408
	Lacrimal gland neoplasm (PT)	10084088
	Laryngeal neoplasm (PT)	10023841

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Lip neoplasm (PT)	10062038
	Lung neoplasm (PT)	10062042
	Male reproductive tract neoplasm (PT)	10061236
	Maxillofacial sinus neoplasm (PT)	10026956
	Mediastinum neoplasm (PT)	10027086
	Meningeal neoplasm (PT)	10061282
	Mesenteric neoplasm (PT)	10072025
	Mesothelioma (PT)	10027406
	Mueller's mixed tumour (PT)	10066057
	Muscle neoplasm (PT)	10070956
	Nasal neoplasm (PT)	10060768
	Nasopharyngeal tumour (PT)	10083253
	Neoplasm (PT)	10028980
	Neoplasm of appendix (PT)	10056288
	Neoplasm of cornea unspecified malignancy (PT)	10052903
	Neoplasm of orbit (PT)	10061863
	Neoplasm prostate (PT)	10029096
	Neoplasm recurrence (PT)	10061864
	Neoplasm skin (PT)	10029098
	Nervous system neoplasm (PT)	10061311
	Neuroectodermal neoplasm (PT)	10056672
	Neurogenic tumour (PT)	10080963
	Neurotensinoma (PT)	10029341
	Nipple neoplasm (PT)	10056286
	Non-secretory adenoma of pituitary (PT)	10029556
	Ocular neoplasm (PT)	10052448
	Oesophageal neoplasm (PT)	10061882

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Optic nerve neoplasm (PT)	10053645
	Oral neoplasm (PT)	10061325
	Oropharyngeal neoplasm (PT)	10057444
	Ovarian Sertoli-Leydig cell tumour (PT)	10073270
	Ovarian germ cell tumour (PT)	10075812
	Ovarian granulosa cell tumour (PT)	10073260
	Ovarian neoplasm (PT)	10061535
	Ovarian theca cell tumour (PT)	10073261
	Pancreatic neoplasm (PT)	10061902
	Paraganglion neoplasm (PT)	10061332
	Paranasal sinus neoplasm (PT)	10057448
	Parathyroid tumour (PT)	10033963
	Pelvic neoplasm (PT)	10061336
	Penile neoplasm (PT)	10061913
	Pericardial neoplasm (PT)	10054945
	Peripheral nervous system neoplasm (PT)	10062069
	Peritoneal neoplasm (PT)	10061344
	Phaeochromocytoma (PT)	10034800
	Pharyngeal neoplasm (PT)	10062075
	Phyllodes tumour (PT)	10071776
	Pineal neoplasm (PT)	10061348
	Pinealoma (PT)	10035057
	Pituitary tumour (PT)	10035104
	Pituitary tumour recurrent (PT)	10057316
	Placental neoplasm (PT)	10061349
	Pleomorphic adenoma (PT)	10073372
	Pleural neoplasm (PT)	10061352

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events Sublevel 1 Sublevel 2 Sublevel 3 Sublevel 4	MedDRA code
Second primary malignancies	Prolactin-producing pituitary tumour (PT)	10036831
	Rectal neoplasm (PT)	10062099
	Renal neoplasm (PT)	10061482
	Respiratory tract neoplasm (PT)	10061486
	Retinal neoplasm (PT)	10057407
	Retro-orbital neoplasm (PT)	10038956
	Retroperitoneal neoplasm (PT)	10056664
	Salivary gland neoplasm (PT)	10061497
	Secretory adenoma of pituitary (PT)	10039893
	Sertoli cell testicular tumour (PT)	10073117
	Skin neoplasm bleeding (PT)	10060712
	Smooth muscle cell neoplasm (PT)	10062253
	Soft tissue neoplasm (PT)	10068771
	Solitary fibrous tumour (PT)	10082804
	Somatostatinoma (PT)	10041329
	Spinal cord neoplasm (PT)	10062261
	Tendon neoplasm (PT)	10061377
	Teratoma (PT)	10043276
	Testicular germ cell tumour (PT)	10075811
	Testicular neoplasm (PT)	10061379
	Thyroid neoplasm (PT)	10043744
	Thyroid stimulating hormone-producing pituitary tumour (PT)	10043772
	Tongue neoplasm (PT)	10062129
	Tonsillar neoplasm (PT)	10062131
	Tracheal neoplasm (PT)	10062133
	Transdifferentiation of neoplasm (PT)	10081189
	Tumour of ampulla of Vater (PT)	10073851

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Advanced Accelerator Applications, a Novartis Company  
 PSMA-617-01

Final Version

Listing 16.2.7.10 Case retrieval strategy for 177Lu-PSMA-617

Safety topic	MedDRA term for selection of adverse events			MedDRA code
	Sublevel 1	Sublevel 2	Sublevel 3	
			Sublevel 4	
Second primary malignancies			Ureteral neoplasm (PT)	10062221
			Urethral neoplasm (PT)	10062223
			Urinary tract neoplasm (PT)	10061398
			Uterine neoplasm (PT)	10046803
			Vaginal neoplasm (PT)	10062165
			Vascular neoplasm (PT)	10055031
			Vipoma (PT)	10047430
			Vulval neoplasm (PT)	10062135
			Yolk sac tumour site unspecified (PT)	10048251

MedDRA version 23.1, Case Retrieval Strategy version released 03NOV2020.  
 Output ID: L-16-2-7-10 2021-05-11 14:27  
 \\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\l-crs-lu.sas  
 Data Cutoff Date: 27JAN2021

**Anhang 4-G.5: Subgruppenanalysen ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtetraacetat + BSC/BSoC bzw. BSC/BSoC)****Anhang 4-G.5.1: Mortalität****Anhang 4-G.5.1.1: Gesamtüberleben (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden; PFS-FAS)**

<b>Efficacy - OS - Overall survival - PFSFAS</b>				
	<b>Lu-PSMA-617+BSC/BSoC</b>		<b>BSC/BSoC only</b>	
	<b>&lt;65 years</b>	<b>&gt;=65 years</b>	<b>&lt;65 years</b>	<b>&gt;=65 years</b>
<b>Subgroup: Age</b>				
N	96	289	39	157
Events n	58	182	22	107
Events %	60,4%	63,0%	56,4%	68,2%
Patients censored	38	107	17	50
Patients censored %	39,6%	37,0%	43,6%	31,8%
HR	0,81	0,60	.	.
95% CI LL	0,48	0,46	.	.
95% CI UL	1,39	0,76	.	.
p-value	0,450	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,364	.
median [months]	15,41	14,16	14,65	10,22
95% CI LL	12,88	12,58	8,51	7,92
95% CI UL	19,88	15,44	20,90	13,50

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - OS - Overall survival - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	244	140	120	75
Events n	133	106	66	63
Events %	54,5%	75,7%	55,0%	84,0%
Patients censored	111	34	54	12
Patients censored %	45,5%	24,3%	45,0%	16,0%
HR	0,74	0,56	.	.
95% CI LL	0,54	0,40	.	.
95% CI UL	1,00	0,77	.	.
p-value	0,047	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,142	.
median [months]	17,45	10,15	15,24	6,70
95% CI LL	14,78	8,38	12,22	5,06
95% CI UL	19,71	12,22	17,35	8,05

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - OS - Overall survival - PFSFAS**

Subgroup: CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
N	352	33	179	17
Events n	209	31	115	14
Events %	59,4%	93,9%	64,2%	82,4%
Patients censored	143	2	64	3
Patients censored %	40,6%	6,1%	35,8%	17,6%
HR	0,61	0,88	.	.
95% CI LL	0,49	0,42	.	.
95% CI UL	0,77	1,81	.	.
p-value	0,000	0,722	.	.
p-value interaction	.	.	0,331	.
median [months]	15,11	8,51	10,78	6,70
95% CI LL	13,83	6,18	9,30	3,75
95% CI UL	17,22	12,22	14,39	15,24

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - OS - Overall survival - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	215	170	89	107
Events n	144	96	62	67
Events %	67,0%	56,5%	69,7%	62,6%
Patients censored	71	74	27	40
Patients censored %	33,0%	43,5%	30,3%	37,4%
HR	0,55	0,63	.	.
95% CI LL	0,40	0,46	.	.
95% CI UL	0,75	0,88	.	.
p-value	0,000	0,006	.	.
p-value interaction	.	.	0,474	.
median [months]	13,47	15,41	7,33	14,65
95% CI LL	11,40	14,09	5,85	11,50
95% CI UL	15,28	19,32	9,56	16,53

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - OS - Overall survival - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	348	37	174	22
Events n	211	29	110	19
Events %	60,6%	78,4%	63,2%	86,4%
Patients censored	137	8	64	3
Patients censored %	39,4%	21,6%	36,8%	13,6%
HR	0,67	0,57	.	.
95% CI LL	0,53	0,29	.	.
95% CI UL	0,85	1,10	.	.
p-value	0,001	0,092	.	.
p-value interaction	.	.	0,331	.
median [months]	15,05	9,10	12,22	5,03
95% CI LL	13,83	6,18	9,56	3,35
95% CI UL	16,92	13,86	14,78	8,51

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

Efficacy - OS - Overall survival - PFSFAS						
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC			BSC/BSoC only		
	Black or African			Black or African		
Subgroup: Race	Asian	American	White	Asian	American	White
N	6	29	336	9	14	166
Events n	6	15	211	6	8	110
Events %	100,0%	51,7%	62,8%	66,7%	57,1%	66,3%
Patients censored	0	14	125	3	6	56
Patients censored %	0,0%	48,3%	37,2%	33,3%	42,9%	33,7%
HR	0,78	0,64	0,65	.	.	.
95% CI LL	0,22	0,24	0,52	.	.	.
95% CI UL	2,81	1,71	0,83	.	.	.
p-value	0,700	0,375	0,000	.	.	.
p-value interaction	.	.	.	0,540	.	.
median [months]	10,25	16,16	14,65	9,82	13,04	10,64
95% CI LL	.	.	13,47	.	.	8,34
95% CI UL	.	.	16,00	.	.	14,65

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.5.1.2: Gesamtüberleben (Alle randomisierten Patienten; FAS)**

<b>Efficacy - OS - Overall survival - FAS</b>				
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
<b>Subgroup: Age</b>				
N	145	406	60	220
Events n	82	261	38	149
Events %	56,6%	64,3%	63,3%	67,7%
Patients censored	63	145	22	71
Patients censored %	43,4%	35,7%	36,7%	32,3%
HR	0,66	0,59	.	.
95% CI LL	0,43	0,48	.	.
95% CI UL	1,01	0,73	.	.
p-value	0,054	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,565	.
median [months]	17,77	14,46	11,10	12,22
95% CI LL	15,28	13,17	8,90	9,53
95% CI UL	21,32	15,87	16,00	13,50

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - OS - Overall survival - FAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	368	182	182	97
Events n	202	140	107	80
Events %	54,9%	76,9%	58,8%	82,5%
Patients censored	166	42	75	17
Patients censored %	45,1%	23,1%	41,2%	17,5%
HR	0,62	0,65	.	.
95% CI LL	0,49	0,49	.	.
95% CI UL	0,79	0,86	.	.
p-value	0,000	0,003	.	.
p-value interaction	.	.	0,971	.
median [months]	18,50	10,15	14,23	7,06
95% CI LL	16,85	8,57	12,45	5,09
95% CI UL	20,60	11,60	16,00	8,61

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - OS - Overall survival - FAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
Subgroup: CRF ECOG score at baseline				
N	510	41	258	22
Events n	305	38	170	17
Events %	59,8%	92,7%	65,9%	77,3%
Patients censored	205	3	88	5
Patients censored %	40,2%	7,3%	34,1%	22,7%
HR	0,61	0,69	.	.
95% CI LL	0,51	0,36	.	.
95% CI UL	0,74	1,34	.	.
p-value	0,000	0,272	.	.
p-value interaction	.	.	0,906	.
median [months]	16,16	10,22	12,25	5,19
95% CI LL	14,75	6,60	10,22	2,50
95% CI UL	17,77	12,22	13,60	9,07

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - OS - Overall survival - FAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	308	243	134	146
Events n	208	135	91	96
Events %	67,5%	55,6%	67,9%	65,8%
Patients censored	100	108	43	50
Patients censored %	32,5%	44,4%	32,1%	34,2%
HR	0,66	0,50	.	.
95% CI LL	0,51	0,38	.	.
95% CI UL	0,85	0,66	.	.
p-value	0,001	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,209	.
median [months]	13,08	17,77	9,30	13,54
95% CI LL	11,60	15,67	6,80	11,33
95% CI UL	14,98	21,42	11,04	15,28

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - OS - Overall survival - FAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	503	48	246	34
Events n	303	40	159	28
Events %	60,2%	83,3%	64,6%	82,4%
Patients censored	200	8	87	6
Patients censored %	39,8%	16,7%	35,4%	17,6%
HR	0,62	0,84	.	.
95% CI LL	0,51	0,49	.	.
95% CI UL	0,75	1,42	.	.
p-value	0,000	0,507	.	.
p-value interaction	.	.	0,213	.
median [months]	16,23	8,25	12,45	5,06
95% CI LL	14,98	5,16	10,45	3,75
95% CI UL	17,94	9,66	14,23	8,61

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

Efficacy - OS - Overall survival - FAS						
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC			BSC/BSoC only		
	Black or African			Black or African		
	Asian	American	White	Asian	American	White
Subgroup: Race						
N	9	34	486	11	21	235
Events n	9	20	300	7	12	159
Events %	100,0%	58,8%	61,7%	63,6%	57,1%	67,7%
Patients censored	0	14	186	4	9	76
Patients censored %	0,0%	41,2%	38,3%	36,4%	42,9%	32,3%
HR	0,77	0,69	0,63	.	.	.
95% CI LL	0,25	0,32	0,51	.	.	.
95% CI UL	2,39	1,48	0,76	.	.	.
p-value	0,649	0,337	0,000	.	.	.
p-value interaction	.	.	.	0,575	.	.
median [months]	10,32	16,16	15,41	9,82	12,25	11,79
95% CI LL	2,10	.	14,19	.	.	9,56
95% CI UL	18,86	.	16,99	.	.	14,23

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.5.2: Morbidität****Anhang 4-G.5.2.1: Radiographisches progressionsfreies Überleben**

<b>Efficacy - rPFS - Radiographic progression free survival - PFSFAS</b>				
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
<b>Subgroup: Age</b>				
N	96	289	39	157
Events n	62	192	15	78
Events %	64,6%	66,4%	38,5%	49,7%
Patients censored	34	97	24	79
Patients censored %	35,4%	33,6%	61,5%	50,3%
HR	0,40	0,43	.	.
95% CI LL	0,21	0,33	.	.
95% CI UL	0,76	0,57	.	.
p-value	0,005	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,926	.
median [months]	8,67	8,77	2,69	3,48
95% CI LL	7,82	8,25	.	2,46
95% CI UL	10,81	10,64	.	3,98

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - rPFS - Radiographic progression free survival - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	244	140	120	75
Events n	149	104	49	44
Events %	61,1%	74,3%	40,8%	58,7%
Patients censored	95	36	71	31
Patients censored %	38,9%	25,7%	59,2%	41,3%
HR	0,43	0,37	.	.
95% CI LL	0,31	0,25	.	.
95% CI UL	0,61	0,55	.	.
p-value	0,000	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,465	.
median [months]	11,04	6,14	3,94	2,40
95% CI LL	9,00	4,93	3,35	2,14
95% CI UL	11,47	7,95	6,14	3,45

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - rPFS - Radiographic progression free survival - PFSFAS**

Subgroup: CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
N	352	33	179	17
Events n	228	26	83	10
Events %	64,8%	78,8%	46,4%	58,8%
Patients censored	124	7	96	7
Patients censored %	35,2%	21,2%	53,6%	41,2%
HR	0,43	0,17	.	.
95% CI LL	0,33	0,06	.	.
95% CI UL	0,56	0,48	.	.
p-value	0,000	0,001	.	.
p-value interaction	.	.	0,041	.
median [months]	8,77	6,60	3,58	2,17
95% CI LL	8,51	4,24	2,60	1,64
95% CI UL	10,55	11,14	4,01	3,65

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - rPFS - Radiographic progression free survival - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	215	170	89	107
Events n	147	107	47	46
Events %	68,4%	62,9%	52,8%	43,0%
Patients censored	68	63	42	61
Patients censored %	31,6%	37,1%	47,2%	57,0%
HR	0,26	0,53	.	.
95% CI LL	0,18	0,37	.	.
95% CI UL	0,38	0,76	.	.
p-value	0,000	0,001	.	.
p-value interaction	.	.	0,009	.
median [months]	8,51	10,15	2,30	3,88
95% CI LL	7,29	8,54	2,07	3,35
95% CI UL	9,76	11,27	3,75	8,41

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - rPFS - Radiographic progression free survival - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	348	37	174	22
Events n	221	33	76	17
Events %	63,5%	89,2%	43,7%	77,3%
Patients censored	127	4	98	5
Patients censored %	36,5%	10,8%	56,3%	22,7%
HR	0,43	0,24	.	.
95% CI LL	0,33	0,11	.	.
95% CI UL	0,57	0,52	.	.
p-value	0,000	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,233	.
median [months]	9,76	3,71	3,88	2,07
95% CI LL	8,57	2,30	2,92	1,64
95% CI UL	11,04	5,32	4,30	2,17

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.5.2.2: Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis**

<b>Efficacy - TTSSE - Time to first symptomatic skeletal event - PFSFAS</b>				
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
<b>Subgroup: Age</b>				
N	96	289	39	157
Events n	65	191	23	114
Events %	67,7%	66,1%	59,0%	72,6%
Patients censored	31	98	16	43
Patients censored %	32,3%	33,9%	41,0%	27,4%
HR	0,58	0,46	.	.
95% CI LL	0,34	0,36	.	.
95% CI UL	0,99	0,59	.	.
p-value	0,047	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,225	.
median [months]	12,09	11,53	9,07	5,98
95% CI LL	9,30	10,15	5,09	5,03
95% CI UL	14,98	13,31	10,78	8,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTSSE - Time to first symptomatic skeletal event - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	244	140	120	75
Events n	145	110	73	64
Events %	59,4%	78,6%	60,8%	85,3%
Patients censored	99	30	47	11
Patients censored %	40,6%	21,4%	39,2%	14,7%
HR	0,49	0,53	.	.
95% CI LL	0,37	0,38	.	.
95% CI UL	0,66	0,73	.	.
p-value	0,000	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,626	.
median [months]	13,80	9,20	9,30	5,09
95% CI LL	11,83	7,72	6,18	4,01
95% CI UL	15,21	10,25	10,78	7,00

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTSSE - Time to first symptomatic skeletal event - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
Subgroup: CRF ECOG score at baseline				
N	352	33	179	17
Events n	224	32	122	15
Events %	63,6%	97,0%	68,2%	88,2%
Patients censored	128	1	57	2
Patients censored %	36,4%	3,0%	31,8%	11,8%
HR	0,50	0,53	.	.
95% CI LL	0,39	0,26	.	.
95% CI UL	0,62	1,06	.	.
p-value	0,000	0,072	.	.
p-value interaction	.	.	0,944	.
median [months]	12,12	8,21	7,00	4,01
95% CI LL	10,51	3,19	5,59	1,64
95% CI UL	13,80	11,14	9,30	7,56

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375  
(months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTSSE - Time to first symptomatic skeletal event - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	215	170	89	107
Events n	152	104	66	71
Events %	70,7%	61,2%	74,2%	66,4%
Patients censored	63	66	23	36
Patients censored %	29,3%	38,8%	25,8%	33,6%
HR	0,38	0,57	.	.
95% CI LL	0,28	0,41	.	.
95% CI UL	0,51	0,78	.	.
p-value	0,000	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,065	.
median [months]	10,55	13,24	5,19	10,22
95% CI LL	9,20	10,58	4,01	7,23
95% CI UL	12,35	14,98	6,21	13,04

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTSSE - Time to first symptomatic skeletal event - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	348	37	174	22
Events n	227	29	118	19
Events %	65,2%	78,4%	67,8%	86,4%
Patients censored	121	8	56	3
Patients censored %	34,8%	21,6%	32,2%	13,6%
HR	0,52	0,48	.	.
95% CI LL	0,41	0,24	.	.
95% CI UL	0,65	0,94	.	.
p-value	0,000	0,033	.	.
p-value interaction	.	.	0,979	.
median [months]	12,12	9,00	7,33	3,35
95% CI LL	10,55	4,34	5,85	1,84
95% CI UL	13,83	11,47	9,56	5,06

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTSSE - Time to first symptomatic skeletal event - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC			BSC/BSoC only		
	Black or African			Black or African		
	Asian	American	White	Asian	American	White
<b>Subgroup: Race</b>						
N	6	29	336	9	14	166
Events n	6	17	223	7	8	117
Events %	100,0%	58,6%	66,4%	77,8%	57,1%	70,5%
Patients censored	0	12	113	2	6	49
Patients censored %	0,0%	41,4%	33,6%	22,2%	42,9%	29,5%
HR	0,13	0,66	0,49	.	.	.
95% CI LL	0,01	0,25	0,39	.	.	.
95% CI UL	1,07	1,72	0,62	.	.	.
p-value	0,057	0,396	0,000	.	.	.
p-value interaction	.	.	.	0,767	.	.
median [months]	10,25	11,83	12,02	5,36	13,04	6,93
95% CI LL	.	.	10,28	.	.	5,09
95% CI UL	.	.	13,70	.	.	8,57

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTSSE2 - Time to first symptomatic skeletal event without death -****PFSFAS \***

	PFSFAS *			
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
<b>Subgroup: Age</b>				
N	96	289	39	157
Events n	17	43	6	28
Events %	17,7%	14,9%	15,4%	17,8%
Patients censored	79	246	33	129
Patients censored %	82,3%	85,1%	84,6%	82,2%
HR	0,33	0,35	.	.
95% CI LL	0,12	0,21	.	.
95% CI UL	0,91	0,58	.	.
p-value	0,032	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,751	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375  
(months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTSSE2 - Time to first symptomatic skeletal event without death -****PFSFAS \***

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	244	140	120	75
Events n	47	13	20	14
Events %	19,3%	9,3%	16,7%	18,7%
Patients censored	197	127	100	61
Patients censored %	80,7%	90,7%	83,3%	81,3%
HR	0,48	0,18	.	.
95% CI LL	0,28	0,08	.	.
95% CI UL	0,82	0,41	.	.
p-value	0,008	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,073	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months)  
censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTSSE2 - Time to first symptomatic skeletal event without death -****PFSFAS \***

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
Subgroup: CRF ECOG score at baseline				
N	352	33	179	17
Events n	54	6	29	5
Events %	15,3%	18,2%	16,2%	29,4%
Patients censored	298	27	150	12
Patients censored %	84,7%	81,8%	83,8%	70,6%
HR	0,38	0,18	.	.
95% CI LL	0,24	0,04	.	.
95% CI UL	0,61	0,80	.	.
p-value	0,000	0,024	.	.
p-value interaction	.	.	0,412	.
median [months]	.	18,17	.	3,25
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375  
(months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTSSE2 - Time to first symptomatic skeletal event without death -****PFSFAS \***

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	215	170	89	107
Events n	29	31	15	19
Events %	13,5%	18,2%	16,9%	17,8%
Patients censored	186	139	74	88
Patients censored %	86,5%	81,8%	83,1%	82,2%
HR	0,25	0,46	.	.
95% CI LL	0,12	0,26	.	.
95% CI UL	0,50	0,84	.	.
p-value	0,000	0,012	.	.
p-value interaction	.	.	0,159	.
median [months]	.	.	10,48	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTSSE5 - Time to first symptomatic skeletal event - Tumor-related  
orthopedic surgical intervention - PFSFAS \***

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
Subgroup: CRF ECOG score at baseline				
N	352	33	179	17
Events n	10	0	3	0
Events %	2,8%	0,0%	1,7%	0,0%
Patients censored	342	33	176	17
Patients censored %	97,2%	100,0%	98,3%	100,0%
HR	0,65	.	.	.
95% CI LL	0,17	.	.	.
95% CI UL	2,52	.	.	.
p-value	0,534	.	.	.
p-value interaction	.	.	1,000	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375  
(months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTSSE5 - Time to first symptomatic skeletal event - Tumor-related  
orthopedic surgical intervention - PFSFAS \***

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	348	37	174	22
Events n	10	0	3	0
Events %	2,9%	0,0%	1,7%	0,0%
Patients censored	338	37	171	22
Patients censored %	97,1%	100,0%	98,3%	100,0%
HR	0,64	.	.	.
95% CI LL	0,17	.	.	.
95% CI UL	2,48	.	.	.
p-value	0,521	.	.	.
p-value interaction	.	.	1,000	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375  
(months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTSSE5 - Time to first symptomatic skeletal event - Tumor-related orthopedic surgical intervention - PFSFAS \***

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC			BSC/BSoC only		
	Black or African			Black or African		
	Asian	American	White	Asian	American	White
Subgroup: Race						
N	6	29	336	9	14	166
Events n	0	0	9	0	0	3
Events %	0,0%	0,0%	2,7%	0,0%	0,0%	1,8%
Patients censored	6	29	327	9	14	163
Patients censored %	100,0%	100,0%	97,3%	100,0%	100,0%	98,2%
HR	.	.	0,50	.	.	.
95% CI LL	.	.	0,12	.	.	.
95% CI UL	.	.	2,04	.	.	.
p-value	.	.	0,335	.	.	.
p-value interaction	.	.	.	1,000	.	.
median [months]	.	.	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTSSE6 - Time to first symptomatic skeletal event - Requirement for radiation therapy to relieve bone pain - PFSFAS \***

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
<b>Subgroup: Age</b>				
N	96	289	39	157
Events n	15	39	6	25
Events %	15,6%	13,5%	15,4%	15,9%
Patients censored	81	250	33	132
Patients censored %	84,4%	86,5%	84,6%	84,1%
HR	0,38	0,39	.	.
95% CI LL	0,13	0,23	.	.
95% CI UL	1,08	0,66	.	.
p-value	0,070	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,950	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTSSE6 - Time to first symptomatic skeletal event - Requirement for radiation therapy to relieve bone pain - PFSFAS \***

Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	244	140	120	75
Events n	43	11	19	12
Events %	17,6%	7,9%	15,8%	16,0%
Patients censored	201	129	101	63
Patients censored %	82,4%	92,1%	84,2%	84,0%
HR	0,50	0,21	.	.
95% CI LL	0,28	0,09	.	.
95% CI UL	0,88	0,52	.	.
p-value	0,016	0,001	.	.
p-value interaction	.	.	0,106	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months)  
censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTSSE6 - Time to first symptomatic skeletal event - Requirement for radiation therapy to relieve bone pain - PFSFAS \***

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
Subgroup: CRF ECOG score at baseline				
N	352	33	179	17
Events n	49	5	25	6
Events %	13,9%	15,2%	14,0%	35,3%
Patients censored	303	28	154	11
Patients censored %	86,1%	84,8%	86,0%	64,7%
HR	0,45	0,08	.	.
95% CI LL	0,27	0,01	.	.
95% CI UL	0,75	0,43	.	.
p-value	0,002	0,004	.	.
p-value interaction	.	.	0,106	.
median [months]	.	18,17	.	3,25
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTSSE6 - Time to first symptomatic skeletal event - Requirement for radiation therapy to relieve bone pain - PFSFAS \***

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	215	170	89	107
Events n	26	28	15	16
Events %	12,1%	16,5%	16,9%	15,0%
Patients censored	189	142	74	91
Patients censored %	87,9%	83,5%	83,1%	85,0%
HR	0,20	0,61	.	.
95% CI LL	0,10	0,32	.	.
95% CI UL	0,41	1,16	.	.
p-value	0,000	0,133	.	.
p-value interaction	.	.	0,083	.
median [months]	.	.	10,55	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.5.2.3: Schmerzen****Anhang 4-G.5.2.3.1: Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF****Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 -BPI2-Pain at its Worst in Last 24 Hours - PFSFAS**

	Subgroup: Age			
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
Age				
MID	2,00	2,00	2,00	2,00
N	85	240	27	99
Events n	33	102	10	48
Events %	38,8%	42,5%	37,0%	48,5%
Patients censored	52	138	17	51
Patients censored %	61,2%	57,5%	63,0%	51,5%
HR	0,42	0,44	.	.
95% CI LL	0,20	0,31	.	.
95% CI UL	0,89	0,63	.	.
p-value	0,024	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,739	.
median [months]	14,92	14,55	5,98	4,07
95% CI LL	.	.	.	2,96
95% CI UL	.	.	.	6,01

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 -BPI2-Pain at its Worst in Last 24 Hours - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	2,00	2,00	2,00	2,00
N	211	114	84	42
Events n	94	41	40	18
Events %	44,5%	36,0%	47,6%	42,9%
Patients censored	117	73	44	24
Patients censored %	55,5%	64,0%	52,4%	57,1%
HR	0,45	0,41	.	.
95% CI LL	0,31	0,23	.	.
95% CI UL	0,67	0,72	.	.
p-value	0,000	0,002	.	.
p-value interaction	.	.	0,998	.
median [months]	14,95	13,96	4,37	4,07
95% CI LL	.	.	2,99	.
95% CI UL	.	.	6,01	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 -BPI2-Pain at its Worst in Last 24 Hours - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
MID	2,00	2,00	2,00	2,00
N	173	152	50	76
Events n	70	65	20	38
Events %	40,5%	42,8%	40,0%	50,0%
Patients censored	103	87	30	38
Patients censored %	59,5%	57,2%	60,0%	50,0%
HR	0,46	0,43	.	.
95% CI LL	0,27	0,29	.	.
95% CI UL	0,76	0,65	.	.
p-value	0,003	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,879	.
median [months]	15,11	14,92	4,37	4,30
95% CI LL	.	.	.	2,23
95% CI UL	.	.	.	6,01

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 -BPI2-Pain at its Worst in Last 24 Hours - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Presence of liver metastases at baseline				
MID	2,00	2,00	2,00	2,00
N	293	32	114	12
Events n	125	10	53	5
Events %	42,7%	31,3%	46,5%	41,7%
Patients censored	168	22	61	7
Patients censored %	57,3%	68,8%	53,5%	58,3%
HR	0,44	0,40	.	.
95% CI LL	0,32	0,13	.	.
95% CI UL	0,61	1,25	.	.
p-value	0,000	0,114	.	.
p-value interaction	.	.	0,885	.
median [months]	14,92	11,60	4,30	3,02
95% CI LL	.	.	2,96	.
95% CI UL	.	.	5,98	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% -BPI2-Pain  
at its Worst in Last 24 Hours - PFSFAS**

	<b>Subgroup: Age</b>			
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	<b>Age</b>			
MID	1,50	1,50	1,50	1,50
N	85	240	27	99
Events n	33	102	10	48
Events %	38,8%	42,5%	37,0%	48,5%
Patients censored	52	138	17	51
Patients censored %	61,2%	57,5%	63,0%	51,5%
HR	0,42	0,44	.	.
95% CI LL	0,20	0,31	.	.
95% CI UL	0,89	0,63	.	.
p-value	0,024	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,739	.
median [months]	14,92	14,55	5,98	4,07
95% CI LL	.	.	.	2,96
95% CI UL	.	.	.	6,01

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% -BPI2-Pain at its Worst in Last 24 Hours - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	1,50	1,50	1,50	1,50
N	211	114	84	42
Events n	94	41	40	18
Events %	44,5%	36,0%	47,6%	42,9%
Patients censored	117	73	44	24
Patients censored %	55,5%	64,0%	52,4%	57,1%
HR	0,45	0,41	.	.
95% CI LL	0,31	0,23	.	.
95% CI UL	0,67	0,72	.	.
p-value	0,000	0,002	.	.
p-value interaction	.	.	0,998	.
median [months]	14,95	13,96	4,37	4,07
95% CI LL	.	.	2,99	.
95% CI UL	.	.	6,01	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% -BPI2-Pain at its Worst in Last 24 Hours - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
MID	1,50	1,50	1,50	1,50
N	173	152	50	76
Events n	70	65	20	38
Events %	40,5%	42,8%	40,0%	50,0%
Patients censored	103	87	30	38
Patients censored %	59,5%	57,2%	60,0%	50,0%
HR	0,46	0,43	.	.
95% CI LL	0,27	0,29	.	.
95% CI UL	0,76	0,65	.	.
p-value	0,003	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,879	.
median [months]	15,11	14,92	4,37	4,30
95% CI LL	.	.	.	2,23
95% CI UL	.	.	.	6,01

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% -BPI2-Pain at its Worst in Last 24 Hours - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Presence of liver metastases at baseline				
MID	1,50	1,50	1,50	1,50
N	293	32	114	12
Events n	125	10	53	5
Events %	42,7%	31,3%	46,5%	41,7%
Patients censored	168	22	61	7
Patients censored %	57,3%	68,8%	53,5%	58,3%
HR	0,44	0,40	.	.
95% CI LL	0,32	0,13	.	.
95% CI UL	0,61	1,25	.	.
p-value	0,000	0,114	.	.
p-value interaction	.	.	0,885	.
median [months]	14,92	11,60	4,30	3,02
95% CI LL	.	.	2,96	.
95% CI UL	.	.	5,98	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 -BPI-SF - Pain****Intensity Scale - PFSFAS****Subgroup: Age**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Age			
MID	2,00	2,00	2,00	2,00
N	85	240	27	99
Events n	21	72	7	35
Events %	24,7%	30,0%	25,9%	35,4%
Patients censored	64	168	20	64
Patients censored %	75,3%	70,0%	74,1%	64,6%
HR	0,35	0,41	.	.
95% CI LL	0,14	0,27	.	.
95% CI UL	0,87	0,63	.	.
p-value	0,024	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,695	.
median [months]	.	20,27	5,98	7,39
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 -BPI-SF - Pain Intensity Scale - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	2,00	2,00	2,00	2,00
N	211	114	84	42
Events n	67	26	26	16
Events %	31,8%	22,8%	31,0%	38,1%
Patients censored	144	88	58	26
Patients censored %	68,2%	77,2%	69,0%	61,9%
HR	0,46	0,30	.	.
95% CI LL	0,29	0,16	.	.
95% CI UL	0,74	0,57	.	.
p-value	0,001	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,263	.
median [months]	20,27	.	7,39	6,37
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 -BPI-SF - Pain****Intensity Scale - PFSFAS****Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
	CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC			
MID	2,00	2,00	2,00	2,00
N	173	152	50	76
Events n	48	45	15	27
Events %	27,7%	29,6%	30,0%	35,5%
Patients censored	125	107	35	49
Patients censored %	72,3%	70,4%	70,0%	64,5%
HR	0,37	0,41	.	.
95% CI LL	0,20	0,25	.	.
95% CI UL	0,68	0,67	.	.
p-value	0,001	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,720	.
median [months]	.	20,27	6,05	7,39
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% -BPI-SF -  
Pain Intensity Scale - PFSFAS**

**Subgroup: Age**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Age			
MID	1,50	1,50	1,50	1,50
N	85	240	27	99
Events n	27	92	8	42
Events %	31,8%	38,3%	29,6%	42,4%
Patients censored	58	148	19	57
Patients censored %	68,2%	61,7%	70,4%	57,6%
HR	0,42	0,44	.	.
95% CI LL	0,18	0,30	.	.
95% CI UL	0,97	0,64	.	.
p-value	0,041	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,813	.
median [months]	.	17,05	5,98	5,72
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% -BPI-SF - Pain Intensity Scale - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	1,50	1,50	1,50	1,50
N	211	114	84	42
Events n	86	33	32	18
Events %	40,8%	28,9%	38,1%	42,9%
Patients censored	125	81	52	24
Patients censored %	59,2%	71,1%	61,9%	57,1%
HR	0,49	0,33	.	.
95% CI LL	0,32	0,18	.	.
95% CI UL	0,75	0,60	.	.
p-value	0,001	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,357	.
median [months]	17,22	.	5,75	5,72
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% -BPI-SF -****Pain Intensity Scale - PFSFAS****Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
MID	1,50	1,50	1,50	1,50
N	173	152	50	76
Events n	60	59	17	33
Events %	34,7%	38,8%	34,0%	43,4%
Patients censored	113	93	33	43
Patients censored %	65,3%	61,2%	66,0%	56,6%
HR	0,44	0,43	.	.
95% CI LL	0,25	0,28	.	.
95% CI UL	0,77	0,67	.	.
p-value	0,004	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,834	.
median [months]	.	17,05	4,37	5,75
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% -BPI-SF -  
Pain Intensity Scale - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Presence of liver metastases at baseline				
MID	1,50	1,50	1,50	1,50
N	293	32	114	12
Events n	110	9	46	4
Events %	37,5%	28,1%	40,4%	33,3%
Patients censored	183	23	68	8
Patients censored %	62,5%	71,9%	59,6%	66,7%
HR	0,43	0,44	.	.
95% CI LL	0,30	0,13	.	.
95% CI UL	0,61	1,52	.	.
p-value	0,000	0,194	.	.
p-value interaction	.	.	0,999	.
median [months]	17,22	11,60	5,75	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 -BPI-SF - Pain****Interference Scale - PFSFAS****Subgroup: Age**

Age	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	MID	2,00	2,00	2,00
N	85	240	27	99
Events n	32	88	5	35
Events %	37,6%	36,7%	18,5%	35,4%
Patients censored	53	152	22	64
Patients censored %	62,4%	63,3%	81,5%	64,6%
HR	0,69	0,51	.	.
95% CI LL	0,26	0,34	.	.
95% CI UL	1,86	0,77	.	.
p-value	0,466	0,001	.	.
p-value interaction	.	.	0,368	.
median [months]	14,78	20,27	5,98	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 -BPI-SF - Pain****Interference Scale - PFSFAS****Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	2,00	2,00	2,00	2,00
N	211	114	84	42
Events n	86	34	28	12
Events %	40,8%	29,8%	33,3%	28,6%
Patients censored	125	80	56	30
Patients censored %	59,2%	70,2%	66,7%	71,4%
HR	0,52	0,61	.	.
95% CI LL	0,33	0,31	.	.
95% CI UL	0,81	1,20	.	.
p-value	0,004	0,151	.	.
p-value interaction	.	.	0,934	.
median [months]	15,11	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 -BPI-SF - Pain  
Interference Scale - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
MID	2,00	2,00	2,00	2,00
N	173	152	50	76
Events n	68	52	15	25
Events %	39,3%	34,2%	30,0%	32,9%
Patients censored	105	100	35	51
Patients censored %	60,7%	65,8%	70,0%	67,1%
HR	0,52	0,52	.	.
95% CI LL	0,29	0,32	.	.
95% CI UL	0,94	0,84	.	.
p-value	0,030	0,008	.	.
p-value interaction	.	.	0,880	.
median [months]	14,78	17,22	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375  
(months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 -BPI-SF - Pain  
Interference Scale - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Presence of liver metastases at baseline				
MID	2,00	2,00	2,00	2,00
N	293	32	114	12
Events n	109	11	38	2
Events %	37,2%	34,4%	33,3%	16,7%
Patients censored	184	21	76	10
Patients censored %	62,8%	65,6%	66,7%	83,3%
HR	0,52	0,97	.	.
95% CI LL	0,35	0,20	.	.
95% CI UL	0,76	4,64	.	.
p-value	0,001	0,971	.	.
p-value interaction	.	.	0,334	.
median [months]	15,57	11,33	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% -BPI-SF -  
Pain Interference Scale - PFSFAS**

	<b>Subgroup: Age</b>			
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
Age				
MID	1,50	1,50	1,50	1,50
N	85	240	27	99
Events n	35	109	7	39
Events %	41,2%	45,4%	25,9%	39,4%
Patients censored	50	131	20	60
Patients censored %	58,8%	54,6%	74,1%	60,6%
HR	0,63	0,56	.	.
95% CI LL	0,27	0,39	.	.
95% CI UL	1,47	0,82	.	.
p-value	0,282	0,003	.	.
p-value interaction	.	.	0,806	.
median [months]	14,92	11,96	5,98	5,78
95% CI LL	.	8,97	.	.
95% CI UL	.	15,38	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% -BPI-SF - Pain Interference Scale - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	1,50	1,50	1,50	1,50
N	211	114	84	42
Events n	100	44	33	13
Events %	47,4%	38,6%	39,3%	31,0%
Patients censored	111	70	51	29
Patients censored %	52,6%	61,4%	60,7%	69,0%
HR	0,51	0,75	.	.
95% CI LL	0,34	0,40	.	.
95% CI UL	0,76	1,41	.	.
p-value	0,001	0,375	.	.
p-value interaction	.	.	0,479	.
median [months]	11,96	15,38	5,75	.
95% CI LL	9,03	.	.	.
95% CI UL	14,92	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% -BPI-SF -  
Pain Interference Scale - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
MID	1,50	1,50	1,50	1,50
N	173	152	50	76
Events n	81	63	16	30
Events %	46,8%	41,4%	32,0%	39,5%
Patients censored	92	89	34	46
Patients censored %	53,2%	58,6%	68,0%	60,5%
HR	0,58	0,53	.	.
95% CI LL	0,33	0,34	.	.
95% CI UL	1,01	0,84	.	.
p-value	0,055	0,006	.	.
p-value interaction	.	.	0,932	.
median [months]	11,60	14,92	.	5,98
95% CI LL	8,38	.	.	.
95% CI UL	15,11	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% -BPI-SF -  
Pain Interference Scale - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Presence of liver metastases at baseline				
MID	1,50	1,50	1,50	1,50
N	293	32	114	12
Events n	133	11	44	2
Events %	45,4%	34,4%	38,6%	16,7%
Patients censored	160	21	70	10
Patients censored %	54,6%	65,6%	61,4%	83,3%
HR	0,55	0,97	.	.
95% CI LL	0,39	0,20	.	.
95% CI UL	0,79	4,64	.	.
p-value	0,001	0,971	.	.
p-value interaction	.	.	0,402	.
median [months]	12,81	11,33	5,78	.
95% CI LL	8,97	.	.	.
95% CI UL	15,11	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.5.2.3.2: Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P****Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FAC023-I****Have Pain - PFSFAS****Subgroup: Age**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Age			
MID	0,60	0,60	0,60	0,60
N	85	236	27	98
Events n	33	114	14	54
Events %	38,8%	48,3%	51,9%	55,1%
Patients censored	52	122	13	44
Patients censored %	61,2%	51,7%	48,1%	44,9%
HR	0,27	0,44	.	.
95% CI LL	0,14	0,31	.	.
95% CI UL	0,53	0,61	.	.
p-value	0,000	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,175	.
median [months]	17,54	11,07	2,33	3,55
95% CI LL	.	8,05	.	2,50
95% CI UL	.	14,55	.	5,72

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FAC023-I Have Pain - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	0,60	0,60	0,60	0,60
N	211	110	84	41
Events n	98	49	45	23
Events %	46,4%	44,5%	53,6%	56,1%
Patients censored	113	61	39	18
Patients censored %	53,6%	55,5%	46,4%	43,9%
HR	0,39	0,41	.	.
95% CI LL	0,27	0,24	.	.
95% CI UL	0,57	0,68	.	.
p-value	0,000	0,001	.	.
p-value interaction	.	.	0,758	.
median [months]	12,22	10,02	3,19	4,30
95% CI LL	9,03	6,24	1,97	2,04
95% CI UL	17,35	17,54	5,95	5,78

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FAC023-I****Have Pain - PFSFAS****Subgroup: CRF ECOG score at baseline**

CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
	MID	0,60	0,60	0,60
N	300	21	116	9
Events n	140	7	64	4
Events %	46,7%	33,3%	55,2%	44,4%
Patients censored	160	14	52	5
Patients censored %	53,3%	66,7%	44,8%	55,6%
HR	0,41	0,25	.	.
95% CI LL	0,30	0,06	.	.
95% CI UL	0,56	1,00	.	.
p-value	0,000	0,050	.	.
p-value interaction	.	.	0,247	.
median [months]	11,47	.	3,55	1,77
95% CI LL	9,03	.	2,50	.
95% CI UL	15,38	.	5,72	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FAC023-I****Have Pain - PFSFAS****Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
	CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC			
MID	0,60	0,60	0,60	0,60
N	172	149	50	75
Events n	80	67	29	39
Events %	46,5%	45,0%	58,0%	52,0%
Patients censored	92	82	21	36
Patients censored %	53,5%	55,0%	42,0%	48,0%
HR	0,36	0,42	.	.
95% CI LL	0,23	0,28	.	.
95% CI UL	0,55	0,63	.	.
p-value	0,000	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,379	.
median [months]	11,47	11,66	2,89	4,30
95% CI LL	.	9,33	1,81	2,14
95% CI UL	.	17,08	4,67	5,98

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FAC023-I****Have Pain - PFSFAS****Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Presence of liver metastases at baseline				
MID	0,60	0,60	0,60	0,60
N	290	31	113	12
Events n	133	14	63	5
Events %	45,9%	45,2%	55,8%	41,7%
Patients censored	157	17	50	7
Patients censored %	54,1%	54,8%	44,2%	58,3%
HR	0,38	0,56	.	.
95% CI LL	0,28	0,19	.	.
95% CI UL	0,52	1,65	.	.
p-value	0,000	0,296	.	.
p-value interaction	.	.	0,396	.
median [months]	12,22	7,56	3,19	5,95
95% CI LL	9,53	.	2,14	.
95% CI UL	17,08	.	4,67	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.5.2.3.3: Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums**

<b>Efficacy - TTFOA - Time to first use of opioid analgesics - PFSFAS</b>				
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
<b>Subgroup: Age</b>				
N	96	289	39	157
Events n	75	228	29	132
Events %	78,1%	78,9%	74,4%	84,1%
Patients censored	21	61	10	25
Patients censored %	21,9%	21,1%	25,6%	15,9%
HR	0,55	0,51	.	.
95% CI LL	0,34	0,41	.	.
95% CI UL	0,88	0,63	.	.
p-value	0,012	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,986	.
median [months]	7,85	6,87	2,27	2,89
95% CI LL	4,67	5,62	1,38	2,23
95% CI UL	10,71	8,54	4,70	3,78

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTFOA - Time to first use of opioid analgesics - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	244	140	120	75
Events n	178	124	90	71
Events %	73,0%	88,6%	75,0%	94,7%
Patients censored	66	16	30	4
Patients censored %	27,0%	11,4%	25,0%	5,3%
HR	0,44	0,60	.	.
95% CI LL	0,33	0,45	.	.
95% CI UL	0,57	0,82	.	.
p-value	0,000	0,001	.	.
p-value interaction	.	.	0,160	.
median [months]	9,20	4,57	2,96	2,43
95% CI LL	7,13	3,38	2,23	1,22
95% CI UL	11,07	5,91	4,14	3,48

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTFOA - Time to first use of opioid analgesics - PFSFAS**

Subgroup: CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
N	352	33	179	17
Events n	272	31	146	15
Events %	77,3%	93,9%	81,6%	88,2%
Patients censored	80	2	33	2
Patients censored %	22,7%	6,1%	18,4%	11,8%
HR	0,49	0,64	.	.
95% CI LL	0,40	0,33	.	.
95% CI UL	0,60	1,26	.	.
p-value	0,000	0,201	.	.
p-value interaction	.	.	0,302	.
median [months]	7,72	2,30	2,96	1,64
95% CI LL	6,01	1,74	2,27	0,49
95% CI UL	9,20	6,08	3,75	5,19

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTFOA - Time to first use of opioid analgesics - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	215	170	89	107
Events n	180	123	76	85
Events %	83,7%	72,4%	85,4%	79,4%
Patients censored	35	47	13	22
Patients censored %	16,3%	27,6%	14,6%	20,6%
HR	0,52	0,47	.	.
95% CI LL	0,39	0,35	.	.
95% CI UL	0,69	0,63	.	.
p-value	0,000	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,482	.
median [months]	5,75	9,03	2,76	2,96
95% CI LL	4,96	6,64	1,84	2,14
95% CI UL	7,13	11,43	3,84	3,75

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTFOA - Time to first use of opioid analgesics - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	348	37	174	22
Events n	272	31	140	21
Events %	78,2%	83,8%	80,5%	95,5%
Patients censored	76	6	34	1
Patients censored %	21,8%	16,2%	19,5%	4,5%
HR	0,51	0,44	.	.
95% CI LL	0,41	0,22	.	.
95% CI UL	0,63	0,87	.	.
p-value	0,000	0,019	.	.
p-value interaction	.	.	0,778	.
median [months]	7,13	3,81	2,99	1,74
95% CI LL	5,98	2,89	2,40	0,99
95% CI UL	8,80	9,00	3,84	2,96

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTFOA - Time to first use of opioid analgesics - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC			BSC/BSoC only		
	Black or African			Black or African		
	Asian	American	White	Asian	American	White
Subgroup: Race						
N	6	29	336	9	14	166
Events n	6	24	262	7	11	138
Events %	100,0%	82,8%	78,0%	77,8%	78,6%	83,1%
Patients censored	0	5	74	2	3	28
Patients censored %	0,0%	17,2%	22,0%	22,2%	21,4%	16,9%
HR	0,44	0,54	0,52	.	.	.
95% CI LL	0,11	0,24	0,42	.	.	.
95% CI UL	1,74	1,21	0,64	.	.	.
p-value	0,241	0,136	0,000	.	.	.
p-value interaction	.	.	.	0,957	.	.
median [months]	4,11	8,44	7,06	2,46	1,74	2,96
95% CI LL	.	5,22	5,75	.	0,46	2,23
95% CI UL	.	11,47	8,80	.	13,04	3,81

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTFOA2 - Time to first use of opioid analgesics without clinical progression or death - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	96	289	39	157
Events n	29	93	11	47
Events %	30,2%	32,2%	28,2%	29,9%
Patients censored	67	196	28	110
Patients censored %	69,8%	67,8%	71,8%	70,1%
HR	0,60	0,59	.	.
95% CI LL	0,28	0,41	.	.
95% CI UL	1,27	0,85	.	.
p-value	0,179	0,005	.	.
p-value interaction	.	.	0,799	.
median [months]	.	.	4,70	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTFOA2 - Time to first use of opioid analgesics without clinical progression or death - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	244	140	120	75
Events n	73	49	30	28
Events %	29,9%	35,0%	25,0%	37,3%
Patients censored	171	91	90	47
Patients censored %	70,1%	65,0%	75,0%	62,7%
HR	0,58	0,54	.	.
95% CI LL	0,37	0,33	.	.
95% CI UL	0,91	0,88	.	.
p-value	0,018	0,013	.	.
p-value interaction	.	.	0,491	.
median [months]	.	.	.	3,48
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTFOA2 - Time to first use of opioid analgesics without clinical progression or death - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
Subgroup: CRF ECOG score at baseline				
N	352	33	179	17
Events n	109	13	52	6
Events %	31,0%	39,4%	29,1%	35,3%
Patients censored	243	20	127	11
Patients censored %	69,0%	60,6%	70,9%	64,7%
HR	0,54	0,73	.	.
95% CI LL	0,38	0,25	.	.
95% CI UL	0,76	2,10	.	.
p-value	0,000	0,559	.	.
p-value interaction	.	.	0,713	.
median [months]	.	11,17	6,14	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTFOA2 - Time to first use of opioid analgesics without clinical progression or death - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	215	170	89	107
Events n	74	48	24	34
Events %	34,4%	28,2%	27,0%	31,8%
Patients censored	141	122	65	73
Patients censored %	65,6%	71,8%	73,0%	68,2%
HR	0,67	0,51	.	.
95% CI LL	0,41	0,32	.	.
95% CI UL	1,10	0,81	.	.
p-value	0,115	0,004	.	.
p-value interaction	.	.	0,370	.
median [months]	.	.	.	6,14
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy - TTFOA2 - Time to first use of opioid analgesics without clinical progression or death - PFSFAS**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	348	37	174	22
Events n	112	10	51	7
Events %	32,2%	27,0%	29,3%	31,8%
Patients censored	236	27	123	15
Patients censored %	67,8%	73,0%	70,7%	68,2%
HR	0,59	0,47	.	.
95% CI LL	0,42	0,13	.	.
95% CI UL	0,83	1,65	.	.
p-value	0,002	0,239	.	.
p-value interaction	.	.	0,559	.
median [months]	.	.	.	2,96
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Stratified log-rank test and Cox PH model using strata per IRT defined by LDH level, Presence of liver metastases, ECOG score and Inclusion of NAAD in BSC/BSoC at time of randomization except for endpoints marked with \*. For these, the stratified analysis had to be omitted due to convergence problems. A stratification factor was omitted if it was used as subgroup variable.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.5.2.4: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS****Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - EQ5D02-  
EQ VAS Score - PFSFAS****Subgroup: Age**

Age	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	MID	15,00	15,00	15,00
N	85	237	27	98
Events n	37	97	11	46
Events %	43,5%	40,9%	40,7%	46,9%
Patients censored	48	140	16	52
Patients censored %	56,5%	59,1%	59,3%	53,1%
HR	0,44	0,49	.	.
95% CI LL	0,22	0,34	.	.
95% CI UL	0,90	0,70	.	.
p-value	0,025	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,789	.
median [months]	12,09	14,16	5,95	5,75
95% CI LL	.	.	.	3,29
95% CI UL	.	.	.	14,06

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - EQ5D02-EQ****VAS Score - PFSFAS****Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	15,00	15,00	15,00	15,00
N	211	111	84	41
Events n	97	37	35	22
Events %	46,0%	33,3%	41,7%	53,7%
Patients censored	114	74	49	19
Patients censored %	54,0%	66,7%	58,3%	46,3%
HR	0,60	0,33	.	.
95% CI LL	0,41	0,19	.	.
95% CI UL	0,89	0,58	.	.
p-value	0,012	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,061	.
median [months]	11,79	14,29	5,95	4,40
95% CI LL	.	.	3,45	2,43
95% CI UL	.	.	14,06	6,37

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - EQ5D02-EQ****VAS Score - PFSFAS****Subgroup: CRF ECOG score at baseline**

CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
	MID	15,00	15,00	15,00
N	301	21	116	9
Events n	125	9	52	5
Events %	41,5%	42,9%	44,8%	55,6%
Patients censored	176	12	64	4
Patients censored %	58,5%	57,1%	55,2%	44,4%
HR	0,52	0,16	.	.
95% CI LL	0,38	0,04	.	.
95% CI UL	0,73	0,65	.	.
p-value	0,000	0,011	.	.
p-value interaction	.	.	0,111	.
median [months]	13,96	12,09	5,78	2,07
95% CI LL	.	.	3,55	.
95% CI UL	.	.	7,33	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - EQ5D02-EQ****VAS Score - PFSFAS****Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
	CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC			
MID	15,00	15,00	15,00	15,00
N	172	150	50	75
Events n	68	66	24	33
Events %	39,5%	44,0%	48,0%	44,0%
Patients censored	104	84	26	42
Patients censored %	60,5%	56,0%	52,0%	56,0%
HR	0,38	0,59	.	.
95% CI LL	0,23	0,39	.	.
95% CI UL	0,62	0,90	.	.
p-value	0,000	0,015	.	.
p-value interaction	.	.	0,129	.
median [months]	14,39	11,33	4,14	5,98
95% CI LL	.	.	.	4,60
95% CI UL	.	.	.	14,06

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - EQ5D02-EQ****VAS Score - PFSFAS****Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
	CRF Presence of liver metastases at baseline			
MID	15,00	15,00	15,00	15,00
N	291	31	113	12
Events n	122	12	51	6
Events %	41,9%	38,7%	45,1%	50,0%
Patients censored	169	19	62	6
Patients censored %	58,1%	61,3%	54,9%	50,0%
HR	0,50	0,42	.	.
95% CI LL	0,36	0,15	.	.
95% CI UL	0,70	1,18	.	.
p-value	0,000	0,099	.	.
p-value interaction	.	.	0,525	.
median [months]	13,96	14,36	5,75	5,95
95% CI LL	.	.	3,45	.
95% CI UL	.	.	7,33	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.5.3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität****Anhang 4-G.5.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P****Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT-G Total score - PFSFAS**

Age	Subgroup: Age			
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
MID	9,00	9,00	9,00	9,00
N	85	236	27	98
Events n	40	113	9	57
Events %	47,1%	47,9%	33,3%	58,2%
Patients censored	45	123	18	41
Patients censored %	52,9%	52,1%	66,7%	41,8%
HR	0,46	0,41	.	.
95% CI LL	0,21	0,30	.	.
95% CI UL	0,99	0,57	.	.
p-value	0,048	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,721	.
median [months]	11,47	11,40	5,98	4,24
95% CI LL	7,10	8,38	.	2,96
95% CI UL	17,54	15,38	.	6,05

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT-G Total score - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	9,00	9,00	9,00	9,00
N	211	110	84	41
Events n	106	47	47	19
Events %	50,2%	42,7%	56,0%	46,3%
Patients censored	105	63	37	22
Patients censored %	49,8%	57,3%	44,0%	53,7%
HR	0,43	0,40	.	.
95% CI LL	0,30	0,23	.	.
95% CI UL	0,61	0,71	.	.
p-value	0,000	0,002	.	.
p-value interaction	.	.	0,809	.
median [months]	11,47	11,20	4,24	4,60
95% CI LL	8,11	7,59	2,43	2,86
95% CI UL	14,69	17,54	6,21	7,39

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT-G Total score - PFSFAS**

**Subgroup: CRF ECOG score at baseline**

CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
	MID	9,00	9,00	9,00
N	300	21	116	9
Events n	142	11	60	6
Events %	47,3%	52,4%	51,7%	66,7%
Patients censored	158	10	56	3
Patients censored %	52,7%	47,6%	48,3%	33,3%
HR	0,45	0,12	.	.
95% CI LL	0,33	0,03	.	.
95% CI UL	0,61	0,44	.	.
p-value	0,000	0,001	.	.
p-value interaction	.	.	0,013	.
median [months]	11,47	9,69	4,67	1,74
95% CI LL	8,48	.	3,02	.
95% CI UL	15,38	.	6,21	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT-G Total score - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
MID	9,00	9,00	9,00	9,00
N	172	149	50	75
Events n	76	77	29	37
Events %	44,2%	51,7%	58,0%	49,3%
Patients censored	96	72	21	38
Patients censored %	55,8%	48,3%	42,0%	50,7%
HR	0,25	0,57	.	.
95% CI LL	0,16	0,38	.	.
95% CI UL	0,40	0,85	.	.
p-value	0,000	0,006	.	.
p-value interaction	.	.	0,008	.
median [months]	11,47	11,40	2,96	5,78
95% CI LL	8,38	7,43	1,77	4,01
95% CI UL	19,81	14,42	4,57	11,53

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT-G Total score - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Presence of liver metastases at baseline				
MID	9,00	9,00	9,00	9,00
N	290	31	113	12
Events n	141	12	64	2
Events %	48,6%	38,7%	56,6%	16,7%
Patients censored	149	19	49	10
Patients censored %	51,4%	61,3%	43,4%	83,3%
HR	0,40	1,28	.	.
95% CI LL	0,29	0,27	.	.
95% CI UL	0,54	6,05	.	.
p-value	0,000	0,757	.	.
p-value interaction	.	.	0,099	.
median [months]	11,47	11,33	4,24	.
95% CI LL	8,38	.	2,96	.
95% CI UL	15,38	.	5,98	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACT-G****Total score - PFSFAS****Subgroup: Age**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Age			
MID	16,20	16,20	16,20	16,20
N	85	236	27	98
Events n	20	58	5	36
Events %	23,5%	24,6%	18,5%	36,7%
Patients censored	65	178	22	62
Patients censored %	76,5%	75,4%	81,5%	63,3%
HR	0,47	0,33	.	.
95% CI LL	0,17	0,22	.	.
95% CI UL	1,34	0,51	.	.
p-value	0,157	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,557	.
median [months]	.	.	5,98	6,21
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACT-G Total score - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	16,20	16,20	16,20	16,20
N	211	110	84	41
Events n	54	24	29	12
Events %	25,6%	21,8%	34,5%	29,3%
Patients censored	157	86	55	29
Patients censored %	74,4%	78,2%	65,5%	70,7%
HR	0,35	0,32	.	.
95% CI LL	0,22	0,15	.	.
95% CI UL	0,56	0,68	.	.
p-value	0,000	0,003	.	.
p-value interaction	.	.	0,950	.
median [months]	.	19,81	6,21	7,39
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACT-G****Total score - PFSFAS****Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
MID	16,20	16,20	16,20	16,20
N	172	149	50	75
Events n	38	40	17	24
Events %	22,1%	26,8%	34,0%	32,0%
Patients censored	134	109	33	51
Patients censored %	77,9%	73,2%	66,0%	68,0%
HR	0,28	0,42	.	.
95% CI LL	0,15	0,25	.	.
95% CI UL	0,52	0,70	.	.
p-value	0,000	0,001	.	.
p-value interaction	.	.	0,126	.
median [months]	.	.	6,05	6,67
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT-P Trial****Outcome Index (TOI) - PFSFAS****Subgroup: Age**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Age			
MID	9,00	9,00	9,00	9,00
N	85	236	27	98
Events n	38	118	11	58
Events %	44,7%	50,0%	40,7%	59,2%
Patients censored	47	118	16	40
Patients censored %	55,3%	50,0%	59,3%	40,8%
HR	0,42	0,46	.	.
95% CI LL	0,21	0,33	.	.
95% CI UL	0,86	0,63	.	.
p-value	0,017	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,786	.
median [months]	14,69	11,20	4,37	3,25
95% CI LL	.	7,43	.	2,43
95% CI UL	.	14,26	.	4,60

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT-P Trial****Outcome Index (TOI) - PFSFAS****Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	9,00	9,00	9,00	9,00
N	211	110	84	41
Events n	111	45	47	22
Events %	52,6%	40,9%	56,0%	53,7%
Patients censored	100	65	37	19
Patients censored %	47,4%	59,1%	44,0%	46,3%
HR	0,48	0,38	.	.
95% CI LL	0,34	0,22	.	.
95% CI UL	0,68	0,64	.	.
p-value	0,000	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,564	.
median [months]	11,01	14,42	3,25	4,14
95% CI LL	7,43	.	2,27	.
95% CI UL	14,26	.	6,05	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT-P Trial****Outcome Index (TOI) - PFSFAS****Subgroup: CRF ECOG score at baseline**

CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
	MID	9,00	9,00	9,00
N	300	21	116	9
Events n	148	8	64	5
Events %	49,3%	38,1%	55,2%	55,6%
Patients censored	152	13	52	4
Patients censored %	50,7%	61,9%	44,8%	44,4%
HR	0,48	0,14	.	.
95% CI LL	0,35	0,03	.	.
95% CI UL	0,64	0,58	.	.
p-value	0,000	0,007	.	.
p-value interaction	.	.	0,044	.
median [months]	11,40	.	3,55	1,77
95% CI LL	7,85	.	2,76	.
95% CI UL	14,39	.	5,78	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT-P Trial****Outcome Index (TOI) - PFSFAS****Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
MID	9,00	9,00	9,00	9,00
N	172	149	50	75
Events n	80	76	35	34
Events %	46,5%	51,0%	70,0%	45,3%
Patients censored	92	73	15	41
Patients censored %	53,5%	49,0%	30,0%	54,7%
HR	0,26	0,65	.	.
95% CI LL	0,17	0,43	.	.
95% CI UL	0,39	0,98	.	.
p-value	0,000	0,040	.	.
p-value interaction	.	.	0,001	.
median [months]	11,60	9,03	2,37	5,78
95% CI LL	7,56	6,60	1,74	.
95% CI UL	16,43	14,69	2,99	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT-P Trial****Outcome Index (TOI) - PFSFAS****Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Presence of liver metastases at baseline				
MID	9,00	9,00	9,00	9,00
N	290	31	113	12
Events n	143	13	65	4
Events %	49,3%	41,9%	57,5%	33,3%
Patients censored	147	18	48	8
Patients censored %	50,7%	58,1%	42,5%	66,7%
HR	0,43	0,59	.	.
95% CI LL	0,32	0,18	.	.
95% CI UL	0,59	1,95	.	.
p-value	0,000	0,389	.	.
p-value interaction	.	.	0,506	.
median [months]	11,47	8,48	3,25	.
95% CI LL	8,54	.	2,43	.
95% CI UL	14,69	.	4,60	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACT-P****Trial Outcome Index (TOI) - PFSFAS****Subgroup: Age**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Age			
MID	15,60	15,60	15,60	15,60
N	85	236	27	98
Events n	22	70	8	41
Events %	25,9%	29,7%	29,6%	41,8%
Patients censored	63	166	19	57
Patients censored %	74,1%	70,3%	70,4%	58,2%
HR	0,27	0,35	.	.
95% CI LL	0,11	0,24	.	.
95% CI UL	0,66	0,53	.	.
p-value	0,004	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,647	.
median [months]	17,91	18,86	5,98	6,05
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACT-P Trial****Outcome Index (TOI) - PFSFAS****Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	15,60	15,60	15,60	15,60
N	211	110	84	41
Events n	63	29	34	15
Events %	29,9%	26,4%	40,5%	36,6%
Patients censored	148	81	50	26
Patients censored %	70,1%	73,6%	59,5%	63,4%
HR	0,34	0,33	.	.
95% CI LL	0,22	0,17	.	.
95% CI UL	0,52	0,64	.	.
p-value	0,000	0,001	.	.
p-value interaction	.	.	0,906	.
median [months]	.	17,54	6,05	5,78
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACT-P****Trial Outcome Index (TOI) - PFSFAS****Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
MID	15,60	15,60	15,60	15,60
N	172	149	50	75
Events n	49	43	23	26
Events %	28,5%	28,9%	46,0%	34,7%
Patients censored	123	106	27	49
Patients censored %	71,5%	71,1%	54,0%	65,3%
HR	0,23	0,42	.	.
95% CI LL	0,14	0,26	.	.
95% CI UL	0,40	0,70	.	.
p-value	0,000	0,001	.	.
p-value interaction	.	.	0,074	.
median [months]	.	18,86	4,14	6,28
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT-P Total score - PFSFAS**

**Subgroup: Age**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Age			
MID	10,00	10,00	10,00	10,00
N	85	236	27	98
Events n	45	120	9	63
Events %	52,9%	50,8%	33,3%	64,3%
Patients censored	40	116	18	35
Patients censored %	47,1%	49,2%	66,7%	35,7%
HR	0,56	0,42	.	.
95% CI LL	0,26	0,31	.	.
95% CI UL	1,20	0,57	.	.
p-value	0,138	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,320	.
median [months]	11,24	11,33	5,98	3,19
95% CI LL	6,05	7,59	.	2,37
95% CI UL	14,78	12,94	.	4,67

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT-P Total score - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	10,00	10,00	10,00	10,00
N	211	110	84	41
Events n	116	49	50	22
Events %	55,0%	44,5%	59,5%	53,7%
Patients censored	95	61	34	19
Patients censored %	45,0%	55,5%	40,5%	46,3%
HR	0,47	0,38	.	.
95% CI LL	0,33	0,22	.	.
95% CI UL	0,65	0,64	.	.
p-value	0,000	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,757	.
median [months]	10,25	11,40	3,55	4,60
95% CI LL	6,77	7,56	2,37	2,04
95% CI UL	12,22	15,38	5,98	6,37

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT-P Total score - PFSFAS**

**Subgroup: CRF ECOG score at baseline**

CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
	MID	10,00	10,00	10,00
N	300	21	116	9
Events n	155	10	67	5
Events %	51,7%	47,6%	57,8%	55,6%
Patients censored	145	11	49	4
Patients censored %	48,3%	52,4%	42,2%	44,4%
HR	0,47	0,18	.	.
95% CI LL	0,35	0,05	.	.
95% CI UL	0,63	0,67	.	.
p-value	0,000	0,011	.	.
p-value interaction	.	.	0,067	.
median [months]	11,24	9,69	4,01	1,77
95% CI LL	7,43	.	2,86	.
95% CI UL	12,22	.	5,78	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT-P Total score - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
MID	10,00	10,00	10,00	10,00
N	172	149	50	75
Events n	84	81	35	37
Events %	48,8%	54,4%	70,0%	49,3%
Patients censored	88	68	15	38
Patients censored %	51,2%	45,6%	30,0%	50,7%
HR	0,24	0,65	.	.
95% CI LL	0,16	0,44	.	.
95% CI UL	0,37	0,96	.	.
p-value	0,000	0,030	.	.
p-value interaction	.	.	0,001	.
median [months]	11,20	11,24	2,37	5,78
95% CI LL	7,33	6,60	1,74	3,55
95% CI UL	14,72	12,94	2,99	11,53

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT-P Total score - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Presence of liver metastases at baseline				
MID	10,00	10,00	10,00	10,00
N	290	31	113	12
Events n	153	12	68	4
Events %	52,8%	38,7%	60,2%	33,3%
Patients censored	137	19	45	8
Patients censored %	47,2%	61,3%	39,8%	66,7%
HR	0,43	0,56	.	.
95% CI LL	0,32	0,17	.	.
95% CI UL	0,58	1,87	.	.
p-value	0,000	0,343	.	.
p-value interaction	.	.	0,670	.
median [months]	11,20	11,33	3,25	.
95% CI LL	7,43	.	2,50	.
95% CI UL	12,55	.	5,75	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACT-P****Total score - PFSFAS****Subgroup: Age**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Age			
MID	23,40	23,40	23,40	23,40
N	85	236	27	98
Events n	19	51	6	34
Events %	22,4%	21,6%	22,2%	34,7%
Patients censored	66	185	21	64
Patients censored %	77,6%	78,4%	77,8%	65,3%
HR	0,38	0,29	.	.
95% CI LL	0,14	0,19	.	.
95% CI UL	1,01	0,46	.	.
p-value	0,053	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,803	.
median [months]	17,91	.	5,98	6,28
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACT-P Total score - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	23,40	23,40	23,40	23,40
N	211	110	84	41
Events n	48	22	27	13
Events %	22,7%	20,0%	32,1%	31,7%
Patients censored	163	88	57	28
Patients censored %	77,3%	80,0%	67,9%	68,3%
HR	0,32	0,27	.	.
95% CI LL	0,19	0,13	.	.
95% CI UL	0,52	0,57	.	.
p-value	0,000	0,001	.	.
p-value interaction	.	.	0,855	.
median [months]	.	19,81	6,28	7,39
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACT-P****Total score - PFSFAS****Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
MID	23,40	23,40	23,40	23,40
N	172	149	50	75
Events n	36	34	17	23
Events %	20,9%	22,8%	34,0%	30,7%
Patients censored	136	115	33	52
Patients censored %	79,1%	77,2%	66,0%	69,3%
HR	0,26	0,35	.	.
95% CI LL	0,14	0,20	.	.
95% CI UL	0,49	0,60	.	.
p-value	0,000	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,186	.
median [months]	.	.	6,05	13,08
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-  
Physical Well-Being (PWB) - PFSFAS**

	<b>Subgroup: Age</b>			
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
Age				
MID	4,20	4,20	4,20	4,20
N	85	236	27	98
Events n	32	82	9	44
Events %	37,6%	34,7%	33,3%	44,9%
Patients censored	53	154	18	54
Patients censored %	62,4%	65,3%	66,7%	55,1%
HR	0,44	0,38	.	.
95% CI LL	0,20	0,26	.	.
95% CI UL	0,95	0,56	.	.
p-value	0,038	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,817	.
median [months]	.	18,60	5,98	4,67
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-****Physical Well-Being (PWB) - PFSFAS****Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	4,20	4,20	4,20	4,20
N	211	110	84	41
Events n	79	35	36	17
Events %	37,4%	31,8%	42,9%	41,5%
Patients censored	132	75	48	24
Patients censored %	62,6%	68,2%	57,1%	58,5%
HR	0,40	0,40	.	.
95% CI LL	0,27	0,22	.	.
95% CI UL	0,61	0,74	.	.
p-value	0,000	0,003	.	.
p-value interaction	.	.	0,989	.
median [months]	18,60	.	5,98	5,78
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-  
Physical Well-Being (PWB) - PFSFAS  
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
MID	4,20	4,20	4,20	4,20
N	172	149	50	75
Events n	60	54	23	30
Events %	34,9%	36,2%	46,0%	40,0%
Patients censored	112	95	27	45
Patients censored %	65,1%	63,8%	54,0%	60,0%
HR	0,30	0,47	.	.
95% CI LL	0,18	0,30	.	.
95% CI UL	0,50	0,75	.	.
p-value	0,000	0,001	.	.
p-value interaction	.	.	0,167	.
median [months]	.	18,60	4,14	6,21
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-****Physical Well-Being (PWB) - PFSFAS****Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Presence of liver metastases at baseline				
MID	4,20	4,20	4,20	4,20
N	290	31	113	12
Events n	105	9	49	4
Events %	36,2%	29,0%	43,4%	33,3%
Patients censored	185	22	64	8
Patients censored %	63,8%	71,0%	56,6%	66,7%
HR	0,39	0,53	.	.
95% CI LL	0,28	0,16	.	.
95% CI UL	0,56	1,81	.	.
p-value	0,000	0,313	.	.
p-value interaction	.	.	0,944	.
median [months]	18,60	.	5,78	3,02
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-  
Social/Family Well-Being (SFWB) - PFSFAS**

	<b>Subgroup: Age</b>			
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
<b>Age</b>				
MID	4,20	4,20	4,20	4,20
N	85	236	27	98
Events n	23	62	1	21
Events %	27,1%	26,3%	3,7%	21,4%
Patients censored	62	174	26	77
Patients censored %	72,9%	73,7%	96,3%	78,6%
HR	4,19	0,64	.	.
95% CI LL	0,56	0,38	.	.
95% CI UL	31,41	1,06	.	.
p-value	0,163	0,085	.	.
p-value interaction	.	.	0,057	.
median [months]	.	.	.	13,08
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-  
Social/Family Well-Being (SFWB) - PFSFAS  
Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	4,20	4,20	4,20	4,20
N	211	110	84	41
Events n	63	22	16	6
Events %	29,9%	20,0%	19,0%	14,6%
Patients censored	148	88	68	35
Patients censored %	70,1%	80,0%	81,0%	85,4%
HR	0,87	0,66	.	.
95% CI LL	0,50	0,26	.	.
95% CI UL	1,52	1,68	.	.
p-value	0,623	0,382	.	.
p-value interaction	.	.	0,774	.
median [months]	18,86	.	13,08	7,39
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-  
Social/Family Well-Being (SFWB) - PFSFAS  
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
MID	4,20	4,20	4,20	4,20
N	172	149	50	75
Events n	42	43	9	13
Events %	24,4%	28,9%	18,0%	17,3%
Patients censored	130	106	41	62
Patients censored %	75,6%	71,1%	82,0%	82,7%
HR	0,64	0,97	.	.
95% CI LL	0,30	0,51	.	.
95% CI UL	1,34	1,82	.	.
p-value	0,235	0,913	.	.
p-value interaction	.	.	0,385	.
median [months]	.	18,86	.	13,08
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-  
Emotional Well-Being (EWB) - PFSFAS**

	<b>Subgroup: Age</b>			
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
<b>Age</b>				
MID	3,60	3,60	3,60	3,60
N	85	236	27	98
Events n	27	76	8	33
Events %	31,8%	32,2%	29,6%	33,7%
Patients censored	58	160	19	65
Patients censored %	68,2%	67,8%	70,4%	66,3%
HR	0,26	0,47	.	.
95% CI LL	0,11	0,31	.	.
95% CI UL	0,62	0,72	.	.
p-value	0,002	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,433	.
median [months]	17,38	20,27	5,98	6,21
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-  
Emotional Well-Being (EWB) - PFSFAS  
Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	3,60	3,60	3,60	3,60
N	211	110	84	41
Events n	64	39	27	14
Events %	30,3%	35,5%	32,1%	34,1%
Patients censored	147	71	57	27
Patients censored %	69,7%	64,5%	67,9%	65,9%
HR	0,39	0,52	.	.
95% CI LL	0,24	0,28	.	.
95% CI UL	0,62	0,98	.	.
p-value	0,000	0,043	.	.
p-value interaction	.	.	0,576	.
median [months]	20,27	15,38	10,32	5,78
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-  
Emotional Well-Being (EWB) - PFSFAS  
Subgroup: CRF ECOG score at baseline**

CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
	MID	3,60	3,60	3,60
N	300	21	116	9
Events n	95	8	39	2
Events %	31,7%	38,1%	33,6%	22,2%
Patients censored	205	13	77	7
Patients censored %	68,3%	61,9%	66,4%	77,8%
HR	0,44	0,32	.	.
95% CI LL	0,30	0,05	.	.
95% CI UL	0,65	2,07	.	.
p-value	0,000	0,231	.	.
p-value interaction	.	.	0,823	.
median [months]	20,27	.	6,21	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-  
Emotional Well-Being (EWB) - PFSFAS  
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
MID	3,60	3,60	3,60	3,60
N	172	149	50	75
Events n	51	52	20	21
Events %	29,7%	34,9%	40,0%	28,0%
Patients censored	121	97	30	54
Patients censored %	70,3%	65,1%	60,0%	72,0%
HR	0,27	0,60	.	.
95% CI LL	0,15	0,36	.	.
95% CI UL	0,47	1,02	.	.
p-value	0,000	0,058	.	.
p-value interaction	.	.	0,011	.
median [months]	.	18,86	4,40	10,32
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-  
Emotional Well-Being (EWB) - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline**

CRF Presence of liver metastases at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
MID	3,60	3,60	3,60	3,60
N	290	31	113	12
Events n	93	10	40	1
Events %	32,1%	32,3%	35,4%	8,3%
Patients censored	197	21	73	11
Patients censored %	67,9%	67,7%	64,6%	91,7%
HR	0,40	2,01	.	.
95% CI LL	0,27	0,24	.	.
95% CI UL	0,58	16,48	.	.
p-value	0,000	0,517	.	.
p-value interaction	.	.	0,083	.
median [months]	20,27	9,30	6,05	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-  
Functional Well-Being (FWB) - PFSFAS**

	<b>Subgroup: Age</b>			
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
<b>Age</b>				
MID	4,20	4,20	4,20	4,20
N	85	236	27	98
Events n	30	95	8	48
Events %	35,3%	40,3%	29,6%	49,0%
Patients censored	55	141	19	50
Patients censored %	64,7%	59,7%	70,4%	51,0%
HR	0,41	0,45	.	.
95% CI LL	0,18	0,31	.	.
95% CI UL	0,95	0,64	.	.
p-value	0,038	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,921	.
median [months]	15,11	16,43	5,98	4,40
95% CI LL	.	.	.	3,25
95% CI UL	.	.	.	11,93

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-****Functional Well-Being (FWB) - PFSFAS****Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	4,20	4,20	4,20	4,20
N	211	110	84	41
Events n	89	36	36	20
Events %	42,2%	32,7%	42,9%	48,8%
Patients censored	122	74	48	21
Patients censored %	57,8%	67,3%	57,1%	51,2%
HR	0,51	0,29	.	.
95% CI LL	0,35	0,16	.	.
95% CI UL	0,76	0,52	.	.
p-value	0,001	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,199	.
median [months]	16,43	15,38	6,28	4,40
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-  
Functional Well-Being (FWB) - PFSFAS  
Subgroup: CRF ECOG score at baseline**

CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
	MID	4,20	4,20	4,20
N	300	21	116	9
Events n	117	8	51	5
Events %	39,0%	38,1%	44,0%	55,6%
Patients censored	183	13	65	4
Patients censored %	61,0%	61,9%	56,0%	44,4%
HR	0,47	0,14	.	.
95% CI LL	0,33	0,04	.	.
95% CI UL	0,66	0,58	.	.
p-value	0,000	0,006	.	.
p-value interaction	.	.	0,089	.
median [months]	16,43	9,69	5,78	1,77
95% CI LL	11,53	.	3,45	.
95% CI UL	19,81	.	11,93	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-  
Functional Well-Being (FWB) - PFSFAS  
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
MID	4,20	4,20	4,20	4,20
N	172	149	50	75
Events n	66	59	26	30
Events %	38,4%	39,6%	52,0%	40,0%
Patients censored	106	90	24	45
Patients censored %	61,6%	60,4%	48,0%	60,0%
HR	0,28	0,58	.	.
95% CI LL	0,17	0,37	.	.
95% CI UL	0,46	0,91	.	.
p-value	0,000	0,018	.	.
p-value interaction	.	.	0,028	.
median [months]	15,11	17,05	3,02	6,28
95% CI LL	.	.	2,43	.
95% CI UL	.	.	11,93	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-  
Functional Well-Being (FWB) - PFSFAS**

**Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Presence of liver metastases at baseline				
MID	4,20	4,20	4,20	4,20
N	290	31	113	12
Events n	113	12	52	4
Events %	39,0%	38,7%	46,0%	33,3%
Patients censored	177	19	61	8
Patients censored %	61,0%	61,3%	54,0%	66,7%
HR	0,42	0,69	.	.
95% CI LL	0,30	0,21	.	.
95% CI UL	0,59	2,23	.	.
p-value	0,000	0,535	.	.
p-value interaction	.	.	0,542	.
median [months]	16,43	11,60	4,60	3,02
95% CI LL	.	.	3,45	.
95% CI UL	.	.	11,93	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-  
Prostate Cancer Subscale (PCS) - PFSFAS**

	<b>Subgroup: Age</b>			
	<b>Lu-PSMA-617+BSC/BSoC</b>		<b>BSC/BSoC only</b>	
	<b>&lt;65 years</b>	<b>&gt;=65 years</b>	<b>&lt;65 years</b>	<b>&gt;=65 years</b>
Age				
MID	7,20	7,20	7,20	7,20
N	85	236	27	98
Events n	18	71	5	31
Events %	21,2%	30,1%	18,5%	31,6%
Patients censored	67	165	22	67
Patients censored %	78,8%	69,9%	81,5%	68,4%
HR	0,41	0,52	.	.
95% CI LL	0,14	0,34	.	.
95% CI UL	1,18	0,80	.	.
p-value	0,097	0,003	.	.
p-value interaction	.	.	0,780	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-  
Prostate Cancer Subscale (PCS) - PFSFAS  
Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	7,20	7,20	7,20	7,20
N	211	110	84	41
Events n	62	27	26	10
Events %	29,4%	24,5%	31,0%	24,4%
Patients censored	149	83	58	31
Patients censored %	70,6%	75,5%	69,0%	75,6%
HR	0,50	0,45	.	.
95% CI LL	0,31	0,21	.	.
95% CI UL	0,80	0,98	.	.
p-value	0,004	0,043	.	.
p-value interaction	.	.	0,825	.
median [months]	.	.	.	7,39
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACTP-  
Prostate Cancer Subscale (PCS) - PFSFAS  
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
MID	7,20	7,20	7,20	7,20
N	172	149	50	75
Events n	44	45	17	19
Events %	25,6%	30,2%	34,0%	25,3%
Patients censored	128	104	33	56
Patients censored %	74,4%	69,8%	66,0%	74,7%
HR	0,31	0,67	.	.
95% CI LL	0,17	0,39	.	.
95% CI UL	0,57	1,16	.	.
p-value	0,000	0,152	.	.
p-value interaction	.	.	0,033	.
median [months]	.	17,91	7,39	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT****Advanced Prostate Symptom Index-8 - PFSFAS****Subgroup: Age**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Age			
MID	3,00	3,00	3,00	3,00
N	85	236	27	98
Events n	38	110	10	61
Events %	44,7%	46,6%	37,0%	62,2%
Patients censored	47	126	17	37
Patients censored %	55,3%	53,4%	63,0%	37,8%
HR	0,44	0,37	.	.
95% CI LL	0,21	0,27	.	.
95% CI UL	0,92	0,51	.	.
p-value	0,030	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,597	.
median [months]	13,96	11,60	3,45	2,96
95% CI LL	8,77	7,36	.	2,00
95% CI UL	14,92	15,38	.	4,37

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT Advanced****Prostate Symptom Index-8 - PFSFAS****Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	3,00	3,00	3,00	3,00
N	211	110	84	41
Events n	107	41	49	22
Events %	50,7%	37,3%	58,3%	53,7%
Patients censored	104	69	35	19
Patients censored %	49,3%	62,7%	41,7%	46,3%
HR	0,39	0,35	.	.
95% CI LL	0,28	0,20	.	.
95% CI UL	0,56	0,59	.	.
p-value	0,000	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,737	.
median [months]	11,53	14,55	2,99	3,45
95% CI LL	7,33	.	2,00	1,97
95% CI UL	14,42	.	4,57	5,78

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT****Advanced Prostate Symptom Index-8 - PFSFAS****Subgroup: CRF ECOG score at baseline**

CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
	MID	3,00	3,00	3,00
N	300	21	116	9
Events n	144	4	65	6
Events %	48,0%	19,0%	56,0%	66,7%
Patients censored	156	17	51	3
Patients censored %	52,0%	81,0%	44,0%	33,3%
HR	0,42	0,03	.	.
95% CI LL	0,31	0,00	.	.
95% CI UL	0,57	0,26	.	.
p-value	0,000	0,002	.	.
p-value interaction	.	.	0,001	.
median [months]	11,60	.	3,25	1,77
95% CI LL	7,85	.	2,37	.
95% CI UL	14,42	.	4,60	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT****Advanced Prostate Symptom Index-8 - PFSFAS****Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
MID	3,00	3,00	3,00	3,00
N	172	149	50	75
Events n	77	71	30	41
Events %	44,8%	47,7%	60,0%	54,7%
Patients censored	95	78	20	34
Patients censored %	55,2%	52,3%	40,0%	45,3%
HR	0,30	0,45	.	.
95% CI LL	0,19	0,30	.	.
95% CI UL	0,46	0,67	.	.
p-value	0,000	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,090	.
median [months]	13,96	11,53	2,37	3,45
95% CI LL	.	7,36	1,77	2,86
95% CI UL	.	14,92	4,37	5,62

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 1 - FACT****Advanced Prostate Symptom Index-8 - PFSFAS****Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Presence of liver metastases at baseline				
MID	3,00	3,00	3,00	3,00
N	290	31	113	12
Events n	140	8	67	4
Events %	48,3%	25,8%	59,3%	33,3%
Patients censored	150	23	46	8
Patients censored %	51,7%	74,2%	40,7%	66,7%
HR	0,38	0,43	.	.
95% CI LL	0,28	0,12	.	.
95% CI UL	0,51	1,51	.	.
p-value	0,000	0,189	.	.
p-value interaction	.	.	0,921	.
median [months]	12,55	.	2,99	.
95% CI LL	8,77	.	2,17	.
95% CI UL	14,55	.	4,37	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACT****Advanced Prostate Symptom Index-8 - PFSFAS****Subgroup: Age**

Age	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	MID	4,80	4,80	4,80
N	85	236	27	98
Events n	27	83	9	45
Events %	31,8%	35,2%	33,3%	45,9%
Patients censored	58	153	18	53
Patients censored %	68,2%	64,8%	66,7%	54,1%
HR	0,29	0,38	.	.
95% CI LL	0,13	0,26	.	.
95% CI UL	0,67	0,56	.	.
p-value	0,004	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,870	.
median [months]	16,76	17,22	5,98	5,75
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACT****Advanced Prostate Symptom Index-8 - PFSFAS****Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
MID	4,80	4,80	4,80	4,80
N	211	110	84	41
Events n	78	32	39	15
Events %	37,0%	29,1%	46,4%	36,6%
Patients censored	133	78	45	26
Patients censored %	63,0%	70,9%	53,6%	63,4%
HR	0,36	0,38	.	.
95% CI LL	0,24	0,20	.	.
95% CI UL	0,54	0,73	.	.
p-value	0,000	0,003	.	.
p-value interaction	.	.	0,781	.
median [months]	16,76	15,38	5,75	5,78
95% CI LL	.	.	3,25	.
95% CI UL	.	.	7,33	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACT****Advanced Prostate Symptom Index-8 - PFSFAS****Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC**

CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
MID	4,80	4,80	4,80	4,80
N	172	149	50	75
Events n	54	56	23	31
Events %	31,4%	37,6%	46,0%	41,3%
Patients censored	118	93	27	44
Patients censored %	68,6%	62,4%	54,0%	58,7%
HR	0,27	0,46	.	.
95% CI LL	0,16	0,29	.	.
95% CI UL	0,45	0,72	.	.
p-value	0,000	0,001	.	.
p-value interaction	.	.	0,041	.
median [months]	17,54	14,92	4,37	5,98
95% CI LL	.	11,53	.	.
95% CI UL	.	18,86	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Efficacy PRO - Time to first deterioration by subgroups - MID 15% - FACT****Advanced Prostate Symptom Index-8 - PFSFAS****Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
CRF Presence of liver metastases at baseline				
MID	4,80	4,80	4,80	4,80
N	290	31	113	12
Events n	103	7	51	3
Events %	35,5%	22,6%	45,1%	25,0%
Patients censored	187	24	62	9
Patients censored %	64,5%	77,4%	54,9%	75,0%
HR	0,36	0,47	.	.
95% CI LL	0,26	0,11	.	.
95% CI UL	0,52	1,98	.	.
p-value	0,000	0,301	.	.
p-value interaction	.	.	0,873	.
median [months]	16,76	.	5,78	.
95% CI LL	.	.	3,25	.
95% CI UL	.	.	7,33	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.5.4: Verträglichkeit****Anhang 4-G.5.4.1: Gesamtraten UE****Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis**

	Set			
	SOC: any			
	PT: any			
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
Subgroup: Age				
N	94	272	33	134
Events n	91	270	25	118
Events %	96,8%	99,3%	75,8%	88,1%
Patients censored	3	2	8	16
Patients censored %	3,2%	0,7%	24,2%	11,9%
HR	1,36	0,90	.	.
95% CI LL	0,87	0,72	.	.
95% CI UL	2,12	1,12	.	.
p-value	0,181	0,342	.	.
p-value interaction	.	.	0,141	.
median [months]	0,66	0,72	0,92	0,62
95% CI LL	0,56	0,66	0,66	0,49
95% CI UL	0,82	0,79	1,77	0,85

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any****PT: any**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	234	126	86	57
Events %	98,3%	99,2%	84,3%	87,7%
Patients censored	4	1	16	8
Patients censored %	1,7%	0,8%	15,7%	12,3%
HR	1,07	0,83	.	.
95% CI LL	0,83	0,60	.	.
95% CI UL	1,37	1,14	.	.
p-value	0,610	0,243	.	.
p-value interaction	.	.	0,272	.
median [months]	0,69	0,72	0,79	0,53
95% CI LL	0,62	0,62	0,56	0,49
95% CI UL	0,76	0,92	1,15	0,82

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis**

Subgroup: CRF ECOG score at baseline	Set			
	SOC: any			
	PT: any			
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
N	339	27	152	15
Events n	334	27	130	13
Events %	98,5%	100,0%	85,5%	86,7%
Patients censored	5	0	22	2
Patients censored %	1,5%	0,0%	14,5%	13,3%
HR	0,99	0,86	.	.
95% CI LL	0,80	0,44	.	.
95% CI UL	1,21	1,70	.	.
p-value	0,891	0,669	.	.
p-value interaction	.	.	0,672	.
median [months]	0,72	0,66	0,72	0,82
95% CI LL	0,66	0,46	0,49	0,46
95% CI UL	0,76	1,18	1,02	0,95

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis**

Set

SOC: any

PT: any

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	198	163	55	88
Events %	98,5%	98,8%	80,9%	88,9%
Patients censored	3	2	13	11
Patients censored %	1,5%	1,2%	19,1%	11,1%
HR	0,97	1,00	.	.
95% CI LL	0,71	0,77	.	.
95% CI UL	1,31	1,29	.	.
p-value	0,820	0,978	.	.
p-value interaction	.	.	0,999	.
median [months]	0,72	0,69	0,62	0,76
95% CI LL	0,62	0,62	0,49	0,53
95% CI UL	0,79	0,82	1,15	0,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis**

Set

SOC: any

PT: any

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	333	33	149	18
Events n	328	33	125	18
Events %	98,5%	100,0%	83,9%	100,0%
Patients censored	5	0	24	0
Patients censored %	1,5%	0,0%	16,1%	0,0%
HR	1,01	0,68	.	.
95% CI LL	0,82	0,38	.	.
95% CI UL	1,25	1,22	.	.
p-value	0,903	0,194	.	.
p-value interaction	.	.	0,182	.
median [months]	0,72	0,66	0,79	0,39
95% CI LL	0,66	0,53	0,56	0,26
95% CI UL	0,79	0,82	0,99	0,82

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

## Safety - Time to first AE by SOC &amp; PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set

SOC: any

PT: any

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC			BSC/BSoC only		
	Black or African			Black or African		
	Asian	American	White	Asian	American	White
<b>Subgroup: Race</b>						
N	6	29	318	7	13	142
Events n	5	29	314	5	12	122
Events %	83,3%	100,0%	98,7%	71,4%	92,3%	85,9%
Patients censored	1	0	4	2	1	20
Patients censored %	16,7%	0,0%	1,3%	28,6%	7,7%	14,1%
HR	0,74	1,09	0,99	.	.	.
95% CI LL	0,20	0,54	0,80	.	.	.
95% CI UL	2,78	2,19	1,22	.	.	.
p-value	0,657	0,811	0,930	.	.	.
p-value interaction	.	.	.	0,834	.	.
median [months]	0,72	1,12	0,66	0,46	1,18	0,76
95% CI LL	.	0,72	0,62	.	0,20	0,53
95% CI UL	.	1,38	0,72	.	1,61	0,89

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by subgroup -****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any****PT: any**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	94	272	33	134
Events n	48	143	11	53
Events %	51,1%	52,6%	33,3%	39,6%
Patients censored	46	129	22	81
Patients censored %	48,9%	47,4%	66,7%	60,4%
HR	0,78	0,72	.	.
95% CI LL	0,39	0,52	.	.
95% CI UL	1,53	1,00	.	.
p-value	0,465	0,050	.	.
p-value interaction	.	.	0,984	.
median [months]	10,64	7,89	.	5,59
95% CI LL	5,59	6,57	.	3,94
95% CI UL	16,26	10,25	.	10,48

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by subgroup - PFSFAS****Safety Analysis Set****SOC: any****PT: any**

Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	115	75	33	31
Events %	48,3%	59,1%	32,4%	47,7%
Patients censored	123	52	69	34
Patients censored %	51,7%	40,9%	67,6%	52,3%
HR	0,84	0,61	.	.
95% CI LL	0,56	0,39	.	.
95% CI UL	1,25	0,94	.	.
p-value	0,389	0,025	.	.
p-value interaction	.	.	0,338	.
median [months]	11,17	6,34	7,36	3,19
95% CI LL	.	4,44	.	.
95% CI UL	.	8,15	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by subgroup -****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any****PT: any**

Subgroup: CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
N	339	27	152	15
Events n	168	23	55	9
Events %	49,6%	85,2%	36,2%	60,0%
Patients censored	171	4	97	6
Patients censored %	50,4%	14,8%	63,8%	40,0%
HR	0,75	0,66	.	.
95% CI LL	0,55	0,29	.	.
95% CI UL	1,02	1,51	.	.
p-value	0,067	0,325	.	.
p-value interaction	.	.	0,681	.
median [months]	8,08	2,79	5,98	2,04
95% CI LL	6,77	1,68	4,07	1,22
95% CI UL	13,04	8,18	13,34	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by subgroup -****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any****PT: any**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	100	91	26	38
Events %	49,8%	55,2%	38,2%	38,4%
Patients censored	101	74	42	61
Patients censored %	50,2%	44,8%	61,8%	61,6%
HR	0,65	0,80	.	.
95% CI LL	0,42	0,54	.	.
95% CI UL	1,02	1,18	.	.
p-value	0,060	0,260	.	.
p-value interaction	.	.	0,380	.
median [months]	8,18	7,39	4,01	5,59
95% CI LL	6,14	6,05	3,02	.
95% CI UL	16,26	11,50	10,48	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by subgroup -****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any****PT: any**

Subgroup: CRF Presence of	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
liver metastases at baseline				
N	333	33	149	18
Events n	174	17	56	8
Events %	52,3%	51,5%	37,6%	44,4%
Patients censored	159	16	93	10
Patients censored %	47,7%	48,5%	62,4%	55,6%
HR	0,75	0,67	.	.
95% CI LL	0,55	0,27	.	.
95% CI UL	1,02	1,64	.	.
p-value	0,071	0,377	.	.
p-value interaction	.	.	0,501	.
median [months]	7,98	8,15	5,98	2,96
95% CI LL	6,51	.	4,01	.
95% CI UL	11,24	.	13,34	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis**

Set				
SOC: any				
PT: any				
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
<b>Subgroup: Age</b>				
N	94	272	33	134
Events n	32	104	5	43
Events %	34,0%	38,2%	15,2%	32,1%
Patients censored	62	168	28	91
Patients censored %	66,0%	61,8%	84,8%	67,9%
HR	1,03	0,57	.	.
95% CI LL	0,39	0,39	.	.
95% CI UL	2,74	0,82	.	.
p-value	0,949	0,003	.	.
p-value interaction	.	.	0,300	.
median [months]	.	16,53	.	7,36
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any****PT: any**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	82	53	27	21
Events %	34,5%	41,7%	26,5%	32,3%
Patients censored	156	74	75	44
Patients censored %	65,5%	58,3%	73,5%	67,7%
HR	0,60	0,64	.	.
95% CI LL	0,38	0,38	.	.
95% CI UL	0,94	1,08	.	.
p-value	0,025	0,096	.	.
p-value interaction	.	.	0,976	.
median [months]	20,04	10,25	13,34	.
95% CI LL	.	7,62	.	.
95% CI UL	.	15,18	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis**

Set

SOC: any

PT: any

Subgroup: CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
N	339	27	152	15
Events n	121	15	42	6
Events %	35,7%	55,6%	27,6%	40,0%
Patients censored	218	12	110	9
Patients censored %	64,3%	44,4%	72,4%	60,0%
HR	0,61	0,52	.	.
95% CI LL	0,43	0,19	.	.
95% CI UL	0,88	1,45	.	.
p-value	0,008	0,214	.	.
p-value interaction	.	.	0,314	.
median [months]	18,20	8,18	13,34	2,04
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis**

Set

SOC: any

PT: any

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	69	67	23	25
Events %	34,3%	40,6%	33,8%	25,3%
Patients censored	132	98	45	74
Patients censored %	65,7%	59,4%	66,2%	74,7%
HR	0,41	0,82	.	.
95% CI LL	0,25	0,51	.	.
95% CI UL	0,67	1,32	.	.
p-value	0,000	0,415	.	.
p-value interaction	.	.	0,046	.
median [months]	20,04	15,18	4,67	13,34
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis**

Set				
SOC: any				
PT: any				
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	333	33	149	18
Events n	123	13	43	5
Events %	36,9%	39,4%	28,9%	27,8%
Patients censored	210	20	106	13
Patients censored %	63,1%	60,6%	71,1%	72,2%
HR	0,61	0,62	.	.
95% CI LL	0,43	0,20	.	.
95% CI UL	0,88	1,92	.	.
p-value	0,007	0,406	.	.
p-value interaction	.	.	0,900	.
median [months]	18,20	9,00	13,34	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to discontinuation of both treatment components by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set**

**SOC: any**

**PT: any**

Subgroup: CRF Baseline LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
N	238	127	102	65
Events n	8	5	4	10
Events %	3,4%	3,9%	3,9%	15,4%
Patients censored	230	122	98	55
Patients censored %	96,6%	96,1%	96,1%	84,6%
HR	0,36	0,11	.	.
95% CI LL	0,11	0,03	.	.
95% CI UL	1,25	0,34	.	.
p-value	0,109	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,087	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to discontinuation of both treatment components by SOC & PT by  
subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set**

**SOC: any**

**PT: any**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	8	5	3	11
Events %	4,0%	3,0%	4,4%	11,1%
Patients censored	193	160	65	88
Patients censored %	96,0%	97,0%	95,6%	88,9%
HR	0,33	0,14	.	.
95% CI LL	0,08	0,05	.	.
95% CI UL	1,29	0,41	.	.
p-value	0,110	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,214	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to discontinuation of at least one treatment component by SOC  
& PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set**

**SOC: any**

**PT: any**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
<b>Subgroup: Age</b>				
N	94	272	33	134
Events n	15	48	3	11
Events %	16,0%	17,6%	9,1%	8,2%
Patients censored	79	224	30	123
Patients censored %	84,0%	82,4%	90,9%	91,8%
HR	0,72	1,04	.	.
95% CI LL	0,20	0,53	.	.
95% CI UL	2,61	2,05	.	.
p-value	0,617	0,898	.	.
p-value interaction	.	.	0,601	.
median [months]	.	21,65	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to discontinuation of at least one treatment component by SOC & PT  
by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set**

**SOC: any**

**PT: any**

Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	37	26	4	10
Events %	15,5%	20,5%	3,9%	15,4%
Patients censored	201	101	98	55
Patients censored %	84,5%	79,5%	96,1%	84,6%
HR	1,70	0,69	.	.
95% CI LL	0,60	0,32	.	.
95% CI UL	4,83	1,47	.	.
p-value	0,321	0,335	.	.
p-value interaction	.	.	0,053	.
median [months]	21,65	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months)  
censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to discontinuation of at least one treatment component by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set**

**SOC: any**

**PT: any**

Subgroup: CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
N	339	27	152	15
Events n	56	7	11	3
Events %	16,5%	25,9%	7,2%	20,0%
Patients censored	283	20	141	12
Patients censored %	83,5%	74,1%	92,8%	80,0%
HR	1,09	0,52	.	.
95% CI LL	0,56	0,12	.	.
95% CI UL	2,11	2,17	.	.
p-value	0,803	0,370	.	.
p-value interaction	.	.	0,217	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to discontinuation of at least one treatment component by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set**

**SOC: any**

**PT: any**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	37	26	3	11
Events %	18,4%	15,8%	4,4%	11,1%
Patients censored	164	139	65	88
Patients censored %	81,6%	84,2%	95,6%	88,9%
HR	1,61	0,79	.	.
95% CI LL	0,49	0,38	.	.
95% CI UL	5,31	1,63	.	.
p-value	0,437	0,520	.	.
p-value interaction	.	.	0,174	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

### Anhang 4-G.5.4.2: Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten

w/o SSE: Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety

Analysis Set

SOC: any

PT: any

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	94	272	33	134
Events n	91	270	25	118
Events %	96,8%	99,3%	75,8%	88,1%
Patients censored	3	2	8	16
Patients censored %	3,2%	0,7%	24,2%	11,9%
HR	1,36	0,90	.	.
95% CI LL	0,87	0,72	.	.
95% CI UL	2,12	1,12	.	.
p-value	0,181	0,342	.	.
p-value interaction	.	.	0,141	.
median [months]	0,66	0,72	0,92	0,62
95% CI LL	0,56	0,66	0,66	0,49
95% CI UL	0,82	0,79	1,77	0,85

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**w/o SSE: Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****SOC: any****PT: any**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	234	126	86	57
Events %	98,3%	99,2%	84,3%	87,7%
Patients censored	4	1	16	8
Patients censored %	1,7%	0,8%	15,7%	12,3%
HR	1,07	0,83	.	.
95% CI LL	0,83	0,60	.	.
95% CI UL	1,37	1,14	.	.
p-value	0,610	0,243	.	.
p-value interaction	.	.	0,272	.
median [months]	0,69	0,72	0,79	0,53
95% CI LL	0,62	0,62	0,56	0,49
95% CI UL	0,76	0,92	1,15	0,82

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**w/o SSE: Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****SOC: any****PT: any**

Subgroup: CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
N	339	27	152	15
Events n	334	27	130	13
Events %	98,5%	100,0%	85,5%	86,7%
Patients censored	5	0	22	2
Patients censored %	1,5%	0,0%	14,5%	13,3%
HR	0,99	0,86	.	.
95% CI LL	0,80	0,44	.	.
95% CI UL	1,21	1,70	.	.
p-value	0,891	0,669	.	.
p-value interaction	.	.	0,672	.
median [months]	0,72	0,66	0,72	0,82
95% CI LL	0,66	0,46	0,49	0,46
95% CI UL	0,76	1,18	1,02	0,95

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**w/o SSE: Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****SOC: any****PT: any**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	198	163	55	88
Events %	98,5%	98,8%	80,9%	88,9%
Patients censored	3	2	13	11
Patients censored %	1,5%	1,2%	19,1%	11,1%
HR	0,97	1,00	.	.
95% CI LL	0,71	0,77	.	.
95% CI UL	1,31	1,29	.	.
p-value	0,820	0,978	.	.
p-value interaction	.	.	1,000	.
median [months]	0,72	0,69	0,62	0,76
95% CI LL	0,62	0,62	0,49	0,53
95% CI UL	0,79	0,82	1,15	0,99

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**w/o SSE: Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****SOC: any****PT: any**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	333	33	149	18
Events n	328	33	125	18
Events %	98,5%	100,0%	83,9%	100,0%
Patients censored	5	0	24	0
Patients censored %	1,5%	0,0%	16,1%	0,0%
HR	1,01	0,68	.	.
95% CI LL	0,82	0,38	.	.
95% CI UL	1,25	1,22	.	.
p-value	0,903	0,194	.	.
p-value interaction	.	.	0,182	.
median [months]	0,72	0,66	0,79	0,39
95% CI LL	0,66	0,53	0,56	0,26
95% CI UL	0,79	0,82	0,99	0,82

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**w/o SSE: Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any****PT: any**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC			BSC/BSoC only		
	Black or African			Black or African		
	Asian	American	White	Asian	American	White
<b>Subgroup: Race</b>						
N	6	29	318	7	13	142
Events n	5	29	314	5	12	122
Events %	83,3%	100,0%	98,7%	71,4%	92,3%	85,9%
Patients censored	1	0	4	2	1	20
Patients censored %	16,7%	0,0%	1,3%	28,6%	7,7%	14,1%
HR	0,74	1,09	0,99	.	.	.
95% CI LL	0,20	0,54	0,80	.	.	.
95% CI UL	2,78	2,19	1,22	.	.	.
p-value	0,657	0,811	0,930	.	.	.
p-value interaction	.	.	.	0,834	.	.
median [months]	0,72	1,12	0,66	0,46	1,18	0,76
95% CI LL	.	0,72	0,62	.	0,20	0,53
95% CI UL	.	1,38	0,72	.	1,61	0,89

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**w/o SSE: Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by  
subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set**

**SOC: any**

**PT: any**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	94	272	33	134
Events n	47	140	10	49
Events %	50,0%	51,5%	30,3%	36,6%
Patients censored	47	132	23	85
Patients censored %	50,0%	48,5%	69,7%	63,4%
HR	0,83	0,78	.	.
95% CI LL	0,41	0,56	.	.
95% CI UL	1,68	1,08	.	.
p-value	0,604	0,138	.	.
p-value interaction	.	.	0,967	.
median [months]	10,64	8,08	.	5,98
95% CI LL	5,88	6,77	.	.
95% CI UL	16,26	11,24	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**w/o SSE: Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by subgroup -****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any****PT: any**

Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	111	75	31	28
Events %	46,6%	59,1%	30,4%	43,1%
Patients censored	127	52	71	37
Patients censored %	53,4%	40,9%	69,6%	56,9%
HR	0,87	0,68	.	.
95% CI LL	0,58	0,43	.	.
95% CI UL	1,31	1,07	.	.
p-value	0,507	0,093	.	.
p-value interaction	.	.	0,529	.
median [months]	11,50	6,34	7,36	3,19
95% CI LL	.	4,44	.	.
95% CI UL	.	8,15	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**w/o SSE: Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by subgroup**  
**- PFSFAS Safety Analysis Set**  
**SOC: any**  
**PT: any**

Subgroup: CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
N	339	27	152	15
Events n	164	23	50	9
Events %	48,4%	85,2%	32,9%	60,0%
Patients censored	175	4	102	6
Patients censored %	51,6%	14,8%	67,1%	40,0%
HR	0,81	0,65	.	.
95% CI LL	0,58	0,28	.	.
95% CI UL	1,12	1,47	.	.
p-value	0,203	0,295	.	.
p-value interaction	.	.	0,551	.
median [months]	9,00	2,79	6,05	2,04
95% CI LL	6,97	1,77	.	1,22
95% CI UL	15,18	8,18	.	3,02

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**w/o SSE: Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by subgroup**  
**- PFSFAS Safety Analysis Set**  
**SOC: any**  
**PT: any**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	99	88	25	34
Events %	49,3%	53,3%	36,8%	34,3%
Patients censored	102	77	43	65
Patients censored %	50,7%	46,7%	63,2%	65,7%
HR	0,68	0,87	.	.
95% CI LL	0,43	0,58	.	.
95% CI UL	1,07	1,30	.	.
p-value	0,095	0,487	.	.
p-value interaction	.	.	0,308	.
median [months]	9,00	7,82	4,01	6,05
95% CI LL	6,34	6,34	.	.
95% CI UL	16,26	13,04	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**w/o SSE: Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by subgroup****- PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any****PT: any**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	333	33	149	18
Events n	170	17	51	8
Events %	51,1%	51,5%	34,2%	44,4%
Patients censored	163	16	98	10
Patients censored %	48,9%	48,5%	65,8%	55,6%
HR	0,81	0,67	.	.
95% CI LL	0,59	0,27	.	.
95% CI UL	1,12	1,64	.	.
p-value	0,209	0,377	.	.
p-value interaction	.	.	0,415	.
median [months]	8,08	8,15	6,05	2,96
95% CI LL	6,77	.	.	.
95% CI UL	11,56	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**w/o SSE: Safety - Time to first SAE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS****Safety Analysis Set****SOC: any****PT: any**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	94	272	33	134
Events n	30	99	4	40
Events %	31,9%	36,4%	12,1%	29,9%
Patients censored	64	173	29	94
Patients censored %	68,1%	63,6%	87,9%	70,1%
HR	1,29	0,58	.	.
95% CI LL	0,44	0,40	.	.
95% CI UL	3,77	0,85	.	.
p-value	0,640	0,005	.	.
p-value interaction	.	.	0,207	.
median [months]	.	18,20	.	7,36
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**w/o SSE: Safety - Time to first SAE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****SOC: any****PT: any**

Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	76	52	25	19
Events %	31,9%	40,9%	24,5%	29,2%
Patients censored	162	75	77	46
Patients censored %	68,1%	59,1%	75,5%	70,8%
HR	0,60	0,71	.	.
95% CI LL	0,38	0,41	.	.
95% CI UL	0,96	1,23	.	.
p-value	0,033	0,222	.	.
p-value interaction	.	.	0,780	.
median [months]	20,04	10,51	13,34	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**w/o SSE: Safety - Time to first SAE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****SOC: any****PT: any**

Subgroup: CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
N	339	27	152	15
Events n	114	15	38	6
Events %	33,6%	55,6%	25,0%	40,0%
Patients censored	225	12	114	9
Patients censored %	66,4%	44,4%	75,0%	60,0%
HR	0,65	0,50	.	.
95% CI LL	0,44	0,18	.	.
95% CI UL	0,94	1,39	.	.
p-value	0,024	0,185	.	.
p-value interaction	.	.	0,269	.
median [months]	20,04	8,18	13,34	2,04
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**w/o SSE: Safety - Time to first SAE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****SOC: any****PT: any**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	65	64	23	21
Events %	32,3%	38,8%	33,8%	21,2%
Patients censored	136	101	45	78
Patients censored %	67,7%	61,2%	66,2%	78,8%
HR	0,38	0,95	.	.
95% CI LL	0,23	0,57	.	.
95% CI UL	0,64	1,58	.	.
p-value	0,000	0,841	.	.
p-value interaction	.	.	0,011	.
median [months]	20,04	15,51	4,67	13,34
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**w/o SSE: Safety - Time to first SAE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****SOC: any****PT: any**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	333	33	149	18
Events n	116	13	40	4
Events %	34,8%	39,4%	26,8%	22,2%
Patients censored	217	20	109	14
Patients censored %	65,2%	60,6%	73,2%	77,8%
HR	0,62	0,84	.	.
95% CI LL	0,43	0,25	.	.
95% CI UL	0,90	2,81	.	.
p-value	0,012	0,781	.	.
p-value interaction	.	.	0,706	.
median [months]	20,04	9,00	13,34	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.5.4.3: UE von besonderem Interesse****Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Dry mouth**

	AESI: Dry mouth			
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
Subgroup: Age				
N	94	272	33	134
Events n	34	108	0	2
Events %	36,2%	39,7%	0,0%	1,5%
Patients censored	60	164	33	132
Patients censored %	63,8%	60,3%	100,0%	98,5%
HR	31,90	20,64	.	.
95% CI LL	1,09	5,09	.	.
95% CI UL	932,18	83,74	.	.
p-value	0,044	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,377	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

## Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set

## AESI: Dry mouth

Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	100	42	2	0
Events %	42,0%	33,1%	2,0%	0,0%
Patients censored	138	85	100	65
Patients censored %	58,0%	66,9%	98,0%	100,0%
HR	17,42	36,85	.	.
95% CI LL	4,29	2,12	.	.
95% CI UL	70,71	641,74	.	.
p-value	0,000	0,013	.	.
p-value interaction	.	.	0,219	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months)  
censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Dry mouth**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
Subgroup: CRF ECOG score at baseline				
N	339	27	152	15
Events n	132	10	2	0
Events %	38,9%	37,0%	1,3%	0,0%
Patients censored	207	17	150	15
Patients censored %	61,1%	63,0%	98,7%	100,0%
HR	24,57	.	.	.
95% CI LL	6,07	.	.	.
95% CI UL	99,38	.	.	.
p-value	0,000	.	.	.
p-value interaction	.	.	0,600	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Dry mouth**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	201	165	68	99
Events n	88	54	2	0
Events %	43,8%	32,7%	2,9%	0,0%
Patients censored	113	111	66	99
Patients censored %	56,2%	67,3%	97,1%	100,0%
HR	11,62	38,39	.	.
95% CI LL	2,85	3,33	.	.
95% CI UL	47,33	442,19	.	.
p-value	0,001	0,003	.	.
p-value interaction	.	.	0,084	.
median [months]	9,13	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

## Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set

## AESI: Fatigue

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	94	272	33	134
Events n	43	143	9	43
Events %	45,7%	52,6%	27,3%	32,1%
Patients censored	51	129	24	91
Patients censored %	54,3%	47,4%	72,7%	67,9%
HR	1,15	1,14	.	.
95% CI LL	0,55	0,81	.	.
95% CI UL	2,40	1,62	.	.
p-value	0,712	0,444	.	.
p-value interaction	.	.	0,836	.
median [months]	10,58	6,24	.	.
95% CI LL	.	4,63	.	.
95% CI UL	.	9,53	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

## Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set

AESI: Fatigue				
Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	117	69	28	24
Events %	49,2%	54,3%	27,5%	36,9%
Patients censored	121	58	74	41
Patients censored %	50,8%	45,7%	72,5%	63,1%
HR	1,31	0,94	.	.
95% CI LL	0,86	0,58	.	.
95% CI UL	1,99	1,51	.	.
p-value	0,207	0,801	.	.
p-value interaction	.	.	0,370	.
median [months]	8,21	5,52	.	3,58
95% CI LL	.	3,29	.	.
95% CI UL	.	8,18	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months)  
censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Fatigue**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
Subgroup: CRF ECOG score at baseline				
N	339	27	152	15
Events n	175	11	46	6
Events %	51,6%	40,7%	30,3%	40,0%
Patients censored	164	16	106	9
Patients censored %	48,4%	59,3%	69,7%	60,0%
HR	1,23	0,37	.	.
95% CI LL	0,89	0,12	.	.
95% CI UL	1,72	1,13	.	.
p-value	0,210	0,081	.	.
p-value interaction	.	.	0,117	.
median [months]	6,24	11,83	.	4,14
95% CI LL	4,76	.	.	.
95% CI UL	9,63	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Fatigue**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	201	165	68	99
Events n	103	83	20	32
Events %	51,2%	50,3%	29,4%	32,3%
Patients censored	98	82	48	67
Patients censored %	48,8%	49,7%	70,6%	67,7%
HR	1,13	1,15	.	.
95% CI LL	0,69	0,76	.	.
95% CI UL	1,84	1,74	.	.
p-value	0,631	0,515	.	.
p-value interaction	.	.	0,989	.
median [months]	7,66	7,62	.	.
95% CI LL	4,76	.	.	.
95% CI UL	11,83	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Fatigue**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	333	33	149	18
Events n	174	12	46	6
Events %	52,3%	36,4%	30,9%	33,3%
Patients censored	159	21	103	12
Patients censored %	47,7%	63,6%	69,1%	66,7%
HR	1,20	0,68	.	.
95% CI LL	0,86	0,25	.	.
95% CI UL	1,66	1,87	.	.
p-value	0,288	0,450	.	.
p-value interaction	.	.	0,279	.
median [months]	7,10	.	.	3,32
95% CI LL	4,76	.	.	.
95% CI UL	9,63	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

## Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set

## AESI: Hepatotoxicity

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	94	272	33	134
Events n	12	33	2	10
Events %	12,8%	12,1%	6,1%	7,5%
Patients censored	82	239	31	124
Patients censored %	87,2%	87,9%	93,9%	92,5%
HR	1,55	1,12	.	.
95% CI LL	0,34	0,55	.	.
95% CI UL	7,05	2,30	.	.
p-value	0,570	0,752	.	.
p-value interaction	.	.	0,800	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

## Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set

## AESI: Hepatotoxicity

Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	26	18	6	6
Events %	10,9%	14,2%	5,9%	9,2%
Patients censored	212	109	96	59
Patients censored %	89,1%	85,8%	94,1%	90,8%
HR	1,32	1,04	.	.
95% CI LL	0,54	0,40	.	.
95% CI UL	3,23	2,66	.	.
p-value	0,548	0,941	.	.
p-value interaction	.	.	0,687	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months)  
censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Hepatotoxicity**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	201	165	68	99
Events n	21	24	4	8
Events %	10,4%	14,5%	5,9%	8,1%
Patients censored	180	141	64	91
Patients censored %	89,6%	85,5%	94,1%	91,9%
HR	1,03	1,42	.	.
95% CI LL	0,34	0,63	.	.
95% CI UL	3,09	3,17	.	.
p-value	0,958	0,397	.	.
p-value interaction	.	.	0,882	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

## Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set

## AESI: Hypersensitivity

Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	25	10	4	1
Events %	10,5%	7,9%	3,9%	1,5%
Patients censored	213	117	98	64
Patients censored %	89,5%	92,1%	96,1%	98,5%
HR	1,41	3,05	.	.
95% CI LL	0,48	0,38	.	.
95% CI UL	4,12	24,30	.	.
p-value	0,534	0,293	.	.
p-value interaction	.	.	0,621	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months)  
censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Hypersensitivity**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	201	165	68	99
Events n	21	14	3	2
Events %	10,4%	8,5%	4,4%	2,0%
Patients censored	180	151	65	97
Patients censored %	89,6%	91,5%	95,6%	98,0%
HR	0,99	2,67	.	.
95% CI LL	0,28	0,60	.	.
95% CI UL	3,44	11,94	.	.
p-value	0,985	0,199	.	.
p-value interaction	.	.	0,462	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Myelosuppression**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
Subgroup: Age				
N	94	272	33	134
Events n	43	135	6	24
Events %	45,7%	49,6%	18,2%	17,9%
Patients censored	51	137	27	110
Patients censored %	54,3%	50,4%	81,8%	82,1%
HR	2,04	1,88	.	.
95% CI LL	0,86	1,21	.	.
95% CI UL	4,83	2,92	.	.
p-value	0,106	0,005	.	.
p-value interaction	.	.	0,818	.
median [months]	13,04	8,18	7,36	.
95% CI LL	.	5,98	.	.
95% CI UL	.	13,96	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

## Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set

## AESI: Myelosuppression

Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	110	67	18	12
Events %	46,2%	52,8%	17,6%	18,5%
Patients censored	128	60	84	53
Patients censored %	53,8%	47,2%	82,4%	81,5%
HR	1,94	1,81	.	.
95% CI LL	1,17	0,97	.	.
95% CI UL	3,20	3,37	.	.
p-value	0,010	0,063	.	.
p-value interaction	.	.	0,918	.
median [months]	12,19	5,75	.	.
95% CI LL	.	4,27	.	.
95% CI UL	.	10,64	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months)  
censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Myelosuppression**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
Subgroup: CRF ECOG score at baseline				
N	339	27	152	15
Events n	160	18	27	3
Events %	47,2%	66,7%	17,8%	20,0%
Patients censored	179	9	125	12
Patients censored %	52,8%	33,3%	82,2%	80,0%
HR	1,91	1,64	.	.
95% CI LL	1,27	0,47	.	.
95% CI UL	2,89	5,79	.	.
p-value	0,002	0,440	.	.
p-value interaction	.	.	0,964	.
median [months]	10,64	4,27	.	.
95% CI LL	.	1,48	.	.
95% CI UL	.	10,81	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Myelosuppression**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	201	165	68	99
Events n	102	76	10	20
Events %	50,7%	46,1%	14,7%	20,2%
Patients censored	99	89	58	79
Patients censored %	49,3%	53,9%	85,3%	79,8%
HR	2,26	1,68	.	.
95% CI LL	1,17	1,02	.	.
95% CI UL	4,36	2,76	.	.
p-value	0,015	0,042	.	.
p-value interaction	.	.	0,427	.
median [months]	7,36	11,79	.	.
95% CI LL	5,78	.	.	.
95% CI UL	12,19	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Myelosuppression**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	333	33	149	18
Events n	160	18	28	2
Events %	48,0%	54,5%	18,8%	11,1%
Patients censored	173	15	121	16
Patients censored %	52,0%	45,5%	81,2%	88,9%
HR	1,80	3,46	.	.
95% CI LL	1,20	0,79	.	.
95% CI UL	2,71	15,16	.	.
p-value	0,004	0,100	.	.
p-value interaction	.	.	0,338	.
median [months]	10,09	4,93	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Nausea and Vomiting**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	94	272	33	134
Events n	36	105	4	27
Events %	38,3%	38,6%	12,1%	20,1%
Patients censored	58	167	29	107
Patients censored %	61,7%	61,4%	87,9%	79,9%
HR	2,46	1,50	.	.
95% CI LL	0,86	0,97	.	.
95% CI UL	6,98	2,29	.	.
p-value	0,092	0,066	.	.
p-value interaction	.	.	0,340	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

## Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set

## AESI: Nausea and Vomiting

Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	93	48	18	13
Events %	39,1%	37,8%	17,6%	20,0%
Patients censored	145	79	84	52
Patients censored %	60,9%	62,2%	82,4%	80,0%
HR	1,85	1,30	.	.
95% CI LL	1,11	0,70	.	.
95% CI UL	3,08	2,42	.	.
p-value	0,018	0,412	.	.
p-value interaction	.	.	0,589	.
median [months]	.	14,29	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months)  
censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Nausea and Vomiting**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
Subgroup: CRF ECOG score at baseline				
N	339	27	152	15
Events n	131	10	28	3
Events %	38,6%	37,0%	18,4%	20,0%
Patients censored	208	17	124	12
Patients censored %	61,4%	63,0%	81,6%	80,0%
HR	1,67	1,11	.	.
95% CI LL	1,11	0,30	.	.
95% CI UL	2,52	4,19	.	.
p-value	0,015	0,873	.	.
p-value interaction	.	.	0,588	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Nausea and Vomiting**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	201	165	68	99
Events n	73	68	15	16
Events %	36,3%	41,2%	22,1%	16,2%
Patients censored	128	97	53	83
Patients censored %	63,7%	58,8%	77,9%	83,8%
HR	1,25	2,01	.	.
95% CI LL	0,71	1,15	.	.
95% CI UL	2,19	3,48	.	.
p-value	0,442	0,013	.	.
p-value interaction	.	.	0,135	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Nausea and Vomiting**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	333	33	149	18
Events n	128	13	28	3
Events %	38,4%	39,4%	18,8%	16,7%
Patients censored	205	20	121	15
Patients censored %	61,6%	60,6%	81,2%	83,3%
HR	1,59	1,94	.	.
95% CI LL	1,05	0,54	.	.
95% CI UL	2,41	6,94	.	.
p-value	0,028	0,308	.	.
p-value interaction	.	.	0,788	.
median [months]	.	12,25	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

## Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set

## AESI: Renal effects

Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	18	10	4	4
Events %	7,6%	7,9%	3,9%	6,2%
Patients censored	220	117	98	61
Patients censored %	92,4%	92,1%	96,1%	93,8%
HR	1,23	0,66	.	.
95% CI LL	0,41	0,20	.	.
95% CI UL	3,71	2,18	.	.
p-value	0,708	0,492	.	.
p-value interaction	.	.	0,540	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months)  
censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Renal effects**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	201	165	68	99
Events n	14	14	4	4
Events %	7,0%	8,5%	5,9%	4,0%
Patients censored	187	151	64	95
Patients censored %	93,0%	91,5%	94,1%	96,0%
HR	0,58	1,40	.	.
95% CI LL	0,19	0,45	.	.
95% CI UL	1,84	4,32	.	.
p-value	0,358	0,563	.	.
p-value interaction	.	.	0,382	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Dry mouth**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	94	272	33	134
Events n	34	108	0	2
Events %	36,2%	39,7%	0,0%	1,5%
Patients censored	60	164	33	132
Patients censored %	63,8%	60,3%	100,0%	98,5%
HR	31,90	20,64	.	.
95% CI LL	1,09	5,09	.	.
95% CI UL	932,18	83,74	.	.
p-value	0,044	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,377	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Dry mouth**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	100	42	2	0
Events %	42,0%	33,1%	2,0%	0,0%
Patients censored	138	85	100	65
Patients censored %	58,0%	66,9%	98,0%	100,0%
HR	17,42	36,85	.	.
95% CI LL	4,29	2,12	.	.
95% CI UL	70,71	641,74	.	.
p-value	0,000	0,013	.	.
p-value interaction	.	.	0,219	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Dry mouth**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
Subgroup: CRF ECOG score at baseline				
N	339	27	152	15
Events n	132	10	2	0
Events %	38,9%	37,0%	1,3%	0,0%
Patients censored	207	17	150	15
Patients censored %	61,1%	63,0%	98,7%	100,0%
HR	24,57	.	.	.
95% CI LL	6,07	.	.	.
95% CI UL	99,38	.	.	.
p-value	0,000	.	.	.
p-value interaction	.	.	0,600	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Dry mouth**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	201	165	68	99
Events n	88	54	2	0
Events %	43,8%	32,7%	2,9%	0,0%
Patients censored	113	111	66	99
Patients censored %	56,2%	67,3%	97,1%	100,0%
HR	11,62	38,39	.	.
95% CI LL	2,85	3,33	.	.
95% CI UL	47,33	442,19	.	.
p-value	0,001	0,003	.	.
p-value interaction	.	.	0,084	.
median [months]	9,133	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Fatigue**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	94	272	33	134
Events n	42	139	9	42
Events %	44,7%	51,1%	27,3%	31,3%
Patients censored	52	133	24	92
Patients censored %	55,3%	48,9%	72,7%	68,7%
HR	1,14	1,14	.	.
95% CI LL	0,54	0,80	.	.
95% CI UL	2,38	1,62	.	.
p-value	0,735	0,470	.	.
p-value interaction	.	.	0,786	.
median [months]	10,579	7,655	.	.
95% CI LL	.	4,76	.	.
95% CI UL	.	11,83	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Fatigue**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	115	66	28	23
Events %	48,3%	52,0%	27,5%	35,4%
Patients censored	123	61	74	42
Patients censored %	51,7%	48,0%	72,5%	64,6%
HR	1,29	0,94	.	.
95% CI LL	0,85	0,58	.	.
95% CI UL	1,96	1,53	.	.
p-value	0,239	0,803	.	.
p-value interaction	.	.	0,440	.
median [months]	9,528	5,717	.	3,713
95% CI LL	.	3,68	.	.
95% CI UL	.	8,18	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Fatigue**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
	Subgroup: CRF ECOG score at baseline			
N	339	27	152	15
Events n	171	10	45	6
Events %	50,4%	37,0%	29,6%	40,0%
Patients censored	168	17	107	9
Patients censored %	49,6%	63,0%	70,4%	60,0%
HR	1,24	0,33	.	.
95% CI LL	0,89	0,10	.	.
95% CI UL	1,72	1,02	.	.
p-value	0,214	0,054	.	.
p-value interaction	.	.	0,086	.
median [months]	7,918	11,828	.	4,140
95% CI LL	5,06	.	.	.
95% CI UL	12,81	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Fatigue**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	201	165	68	99
Events n	101	80	19	32
Events %	50,2%	48,5%	27,9%	32,3%
Patients censored	100	85	49	67
Patients censored %	49,8%	51,5%	72,1%	67,7%
HR	1,16	1,12	.	.
95% CI LL	0,70	0,73	.	.
95% CI UL	1,91	1,69	.	.
p-value	0,566	0,609	.	.
p-value interaction	.	.	0,774	.
median [months]	7,918	8,312	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Fatigue**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	333	33	149	18
Events n	169	12	45	6
Events %	50,8%	36,4%	30,2%	33,3%
Patients censored	164	21	104	12
Patients censored %	49,2%	63,6%	69,8%	66,7%
HR	1,19	0,68	.	.
95% CI LL	0,85	0,25	.	.
95% CI UL	1,66	1,87	.	.
p-value	0,314	0,450	.	.
p-value interaction	.	.	0,283	.
median [months]	7,918	.	.	3,318
95% CI LL	5,09	.	.	.
95% CI UL	11,83	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Hepatotoxicity**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	94	272	33	134
Events n	12	31	2	9
Events %	12,8%	11,4%	6,1%	6,7%
Patients censored	82	241	31	125
Patients censored %	87,2%	88,6%	93,9%	93,3%
HR	1,54	1,19	.	.
95% CI LL	0,34	0,56	.	.
95% CI UL	6,99	2,53	.	.
p-value	0,578	0,644	.	.
p-value interaction	.	.	0,845	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Hepatotoxicity**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	25	17	6	5
Events %	10,5%	13,4%	5,9%	7,7%
Patients censored	213	110	96	60
Patients censored %	89,5%	86,6%	94,1%	92,3%
HR	1,27	1,23	.	.
95% CI LL	0,51	0,45	.	.
95% CI UL	3,12	3,37	.	.
p-value	0,609	0,692	.	.
p-value interaction	.	.	0,881	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Hepatotoxicity**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	201	165	68	99
Events n	19	24	4	7
Events %	9,5%	14,5%	5,9%	7,1%
Patients censored	182	141	64	92
Patients censored %	90,5%	85,5%	94,1%	92,9%
HR	1,00	1,60	.	.
95% CI LL	0,33	0,69	.	.
95% CI UL	3,01	3,74	.	.
p-value	0,995	0,276	.	.
p-value interaction	.	.	0,638	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Hypersensitivity**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	22	10	4	1
Events %	9,2%	7,9%	3,9%	1,5%
Patients censored	216	117	98	64
Patients censored %	90,8%	92,1%	96,1%	98,5%
HR	1,30	3,05	.	.
95% CI LL	0,44	0,38	.	.
95% CI UL	3,85	24,30	.	.
p-value	0,634	0,293	.	.
p-value interaction	.	.	0,541	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Hypersensitivity**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	201	165	68	99
Events n	19	13	3	2
Events %	9,5%	7,9%	4,4%	2,0%
Patients censored	182	152	65	97
Patients censored %	90,5%	92,1%	95,6%	98,0%
HR	0,93	2,60	.	.
95% CI LL	0,26	0,58	.	.
95% CI UL	3,26	11,66	.	.
p-value	0,906	0,213	.	.
p-value interaction	.	.	0,456	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Myelosuppression**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	94	272	33	134
Events n	38	122	3	23
Events %	40,4%	44,9%	9,1%	17,2%
Patients censored	56	150	30	111
Patients censored %	59,6%	55,1%	90,9%	82,8%
HR	3,73	1,76	.	.
95% CI LL	1,14	1,12	.	.
95% CI UL	12,15	2,76	.	.
p-value	0,029	0,014	.	.
p-value interaction	.	.	0,373	.
median [months]	.	11,006	7,359	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Myelosuppression**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	101	58	16	10
Events %	42,4%	45,7%	15,7%	15,4%
Patients censored	137	69	86	55
Patients censored %	57,6%	54,3%	84,3%	84,6%
HR	1,97	1,91	.	.
95% CI LL	1,16	0,97	.	.
95% CI UL	3,36	3,77	.	.
p-value	0,012	0,062	.	.
p-value interaction	.	.	0,922	.
median [months]	.	6,867	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Myelosuppression**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
Subgroup: CRF ECOG score at baseline				
N	339	27	152	15
Events n	145	15	24	2
Events %	42,8%	55,6%	15,8%	13,3%
Patients censored	194	12	128	13
Patients censored %	57,2%	44,4%	84,2%	86,7%
HR	1,96	1,83	.	.
95% CI LL	1,27	0,40	.	.
95% CI UL	3,03	8,39	.	.
p-value	0,002	0,436	.	.
p-value interaction	.	.	0,807	.
median [months]	.	5,749	.	.
95% CI LL	.	3,02	.	.
95% CI UL	.	13,96	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Myelosuppression**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	201	165	68	99
Events n	95	65	7	19
Events %	47,3%	39,4%	10,3%	19,2%
Patients censored	106	100	61	80
Patients censored %	52,7%	60,6%	89,7%	80,8%
HR	3,03	1,50	.	.
95% CI LL	1,40	0,89	.	.
95% CI UL	6,56	2,52	.	.
p-value	0,005	0,124	.	.
p-value interaction	.	.	0,098	.
median [months]	8,674	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Myelosuppression**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	333	33	149	18
Events n	146	14	25	1
Events %	43,8%	42,4%	16,8%	5,6%
Patients censored	187	19	124	17
Patients censored %	56,2%	57,6%	83,2%	94,4%
HR	1,83	5,83	.	.
95% CI LL	1,19	0,76	.	.
95% CI UL	2,81	44,76	.	.
p-value	0,006	0,090	.	.
p-value interaction	.	.	0,246	.
median [months]	14,554	6,242	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Nausea and Vomiting**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	94	272	33	134
Events n	35	104	4	26
Events %	37,2%	38,2%	12,1%	19,4%
Patients censored	59	168	29	108
Patients censored %	62,8%	61,8%	87,9%	80,6%
HR	2,36	1,53	.	.
95% CI LL	0,83	0,99	.	.
95% CI UL	6,71	2,36	.	.
p-value	0,109	0,056	.	.
p-value interaction	.	.	0,407	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Nausea and Vomiting**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	91	48	17	13
Events %	38,2%	37,8%	16,7%	20,0%
Patients censored	147	79	85	52
Patients censored %	61,8%	62,2%	83,3%	80,0%
HR	1,90	1,30	.	.
95% CI LL	1,13	0,70	.	.
95% CI UL	3,21	2,42	.	.
p-value	0,016	0,412	.	.
p-value interaction	.	.	0,545	.
median [months]	.	14,292	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Nausea and Vomiting**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
	Subgroup: CRF ECOG score at baseline			
N	339	27	152	15
Events n	129	10	27	3
Events %	38,1%	37,0%	17,8%	20,0%
Patients censored	210	17	125	12
Patients censored %	61,9%	63,0%	82,2%	80,0%
HR	1,69	1,11	.	.
95% CI LL	1,11	0,30	.	.
95% CI UL	2,58	4,19	.	.
p-value	0,014	0,873	.	.
p-value interaction	.	.	0,573	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Nausea and Vomiting**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	201	165	68	99
Events n	72	67	14	16
Events %	35,8%	40,6%	20,6%	16,2%
Patients censored	129	98	54	83
Patients censored %	64,2%	59,4%	79,4%	83,8%
HR	1,31	1,96	.	.
95% CI LL	0,74	1,13	.	.
95% CI UL	2,34	3,40	.	.
p-value	0,357	0,017	.	.
p-value interaction	.	.	0,198	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Nausea and Vomiting**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	333	33	149	18
Events n	126	13	27	3
Events %	37,8%	39,4%	18,1%	16,7%
Patients censored	207	20	122	15
Patients censored %	62,2%	60,6%	81,9%	83,3%
HR	1,61	1,94	.	.
95% CI LL	1,06	0,54	.	.
95% CI UL	2,46	6,94	.	.
p-value	0,026	0,308	.	.
p-value interaction	.	.	0,807	.
median [months]	.	12,255	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Renal effects**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	201	165	68	99
Events n	11	10	2	2
Events %	5,5%	6,1%	2,9%	2,0%
Patients censored	190	155	66	97
Patients censored %	94,5%	93,9%	97,1%	98,0%
HR	1,00	2,29	.	.
95% CI LL	0,22	0,50	.	.
95% CI UL	4,65	10,58	.	.
p-value	0,999	0,288	.	.
p-value interaction	.	.	0,596	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Fatigue**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	15	9	0	2
Events %	6,3%	7,1%	0,0%	3,1%
Patients censored	223	118	102	63
Patients censored %	93,7%	92,9%	100,0%	96,9%
HR	30,14	1,00	.	.
95% CI LL	0,11	0,20	.	.
95% CI UL	7.977,68	4,95	.	.
p-value	0,231	0,999	.	.
p-value interaction	.	.	0,059	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Fatigue**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	201	165	68	99
Events n	11	13	2	0
Events %	5,5%	7,9%	2,9%	0,0%
Patients censored	190	152	66	99
Patients censored %	94,5%	92,1%	97,1%	100,0%
HR	0,99	33,49	.	.
95% CI LL	0,21	0,12	.	.
95% CI UL	4,64	9.351,44	.	.
p-value	0,989	0,222	.	.
p-value interaction	.	.	0,031	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Fatigue**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	333	33	149	18
Events n	24	0	2	0
Events %	7,2%	0,0%	1,3%	0,0%
Patients censored	309	33	147	18
Patients censored %	92,8%	100,0%	98,7%	100,0%
HR	2,96	.	.	.
95% CI LL	0,69	.	.	.
95% CI UL	12,70	.	.	.
p-value	0,145	.	.	.
p-value interaction	.	.	1,000	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Myelosuppression**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	94	272	33	134
Events n	20	68	4	6
Events %	21,3%	25,0%	12,1%	4,5%
Patients censored	74	204	29	128
Patients censored %	78,7%	75,0%	87,9%	95,5%
HR	0,87	3,01	.	.
95% CI LL	0,28	1,30	.	.
95% CI UL	2,66	7,00	.	.
p-value	0,804	0,010	.	.
p-value interaction	.	.	0,066	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Myelosuppression**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	51	36	5	5
Events %	21,4%	28,3%	4,9%	7,7%
Patients censored	187	91	97	60
Patients censored %	78,6%	71,7%	95,1%	92,3%
HR	2,53	1,72	.	.
95% CI LL	1,00	0,66	.	.
95% CI UL	6,39	4,48	.	.
p-value	0,050	0,269	.	.
p-value interaction	.	.	0,734	.
median [months]	.	16,263	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Myelosuppression**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
Subgroup: CRF ECOG score at baseline				
N	339	27	152	15
Events n	77	11	8	2
Events %	22,7%	40,7%	5,3%	13,3%
Patients censored	262	16	144	13
Patients censored %	77,3%	59,3%	94,7%	86,7%
HR	2,37	1,19	.	.
95% CI LL	1,13	0,25	.	.
95% CI UL	4,95	5,80	.	.
p-value	0,022	0,827	.	.
p-value interaction	.	.	0,433	.
median [months]	.	16,263	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Myelosuppression**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC				
N	201	165	68	99
Events n	50	38	6	4
Events %	24,9%	23,0%	8,8%	4,0%
Patients censored	151	127	62	95
Patients censored %	75,1%	77,0%	91,2%	96,0%
HR	1,44	3,04	.	.
95% CI LL	0,61	1,07	.	.
95% CI UL	3,41	8,64	.	.
p-value	0,407	0,037	.	.
p-value interaction	.	.	0,198	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5) by subgroup - PFSFAS Safety****Analysis Set****AESI: Myelosuppression**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline				
N	333	33	149	18
Events n	76	12	9	1
Events %	22,8%	36,4%	6,0%	5,6%
Patients censored	257	21	140	17
Patients censored %	77,2%	63,6%	94,0%	94,4%
HR	2,00	3,68	.	.
95% CI LL	0,99	0,47	.	.
95% CI UL	4,03	29,17	.	.
p-value	0,053	0,217	.	.
p-value interaction	.	.	0,619	.
median [months]	.	13,043	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

## Anhang 4-G.5.4.4: Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term

### Anhang 4-G.5.4.4.1: UE jeglichen Schweregrads

#### Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis

Set

SOC: Blood and lymphatic system disorders

PT: any

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
<b>Subgroup: Age</b>				
N	94	272	33	134
Events n	43	136	6	25
Events %	45,7%	50,0%	18,2%	18,7%
Patients censored	51	136	27	109
Patients censored %	54,3%	50,0%	81,8%	81,3%
HR	2,04	1,82	.	.
95% CI LL	0,86	1,19	.	.
95% CI UL	4,83	2,80	.	.
p-value	0,106	0,006	.	.
p-value interaction	.	.	0,875	.
median [months]	13,04	8,18	7,36	.
95% CI LL	.	5,88	.	.
95% CI UL	.	12,19	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: any**

Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	110	68	19	12
Events %	46,2%	53,5%	18,6%	18,5%
Patients censored	128	59	83	53
Patients censored %	53,8%	46,5%	81,4%	81,5%
HR	1,82	1,85	.	.
95% CI LL	1,11	1,00	.	.
95% CI UL	2,98	3,45	.	.
p-value	0,017	0,052	.	.
p-value interaction	.	.	0,747	.
median [months]	12,19	5,75	.	.
95% CI LL	.	4,17	.	.
95% CI UL	.	8,44	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: any**

Subgroup: CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
N	339	27	152	15
Events n	161	18	27	4
Events %	47,5%	66,7%	17,8%	26,7%
Patients censored	178	9	125	11
Patients censored %	52,5%	33,3%	82,2%	73,3%
HR	1,93	1,18	.	.
95% CI LL	1,28	0,38	.	.
95% CI UL	2,92	3,63	.	.
p-value	0,002	0,772	.	.
p-value interaction	.	.	0,567	.
median [months]	10,09	4,27	.	.
95% CI LL	.	1,48	.	.
95% CI UL	.	10,81	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: any**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	103	76	10	21
Events %	51,2%	46,1%	14,7%	21,2%
Patients censored	98	89	58	78
Patients censored %	48,8%	53,9%	85,3%	78,8%
HR	2,29	1,60	.	.
95% CI LL	1,19	0,98	.	.
95% CI UL	4,40	2,60	.	.
p-value	0,013	0,061	.	.
p-value interaction	.	.	0,328	.
median [months]	6,74	11,79	.	.
95% CI LL	5,49	.	.	.
95% CI UL	12,19	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: any**

Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	333	33	149	18
Events n	161	18	29	2
Events %	48,3%	54,5%	19,5%	11,1%
Patients censored	172	15	120	16
Patients censored %	51,7%	45,5%	80,5%	88,9%
HR	1,75	3,60	.	.
95% CI LL	1,17	0,82	.	.
95% CI UL	2,60	15,76	.	.
p-value	0,006	0,089	.	.
p-value interaction	.	.	0,308	.
median [months]	10,09	6,11	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: Leukopenia**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	94	272	33	134
Events n	11	33	1	3
Events %	11,7%	12,1%	3,0%	2,2%
Patients censored	83	239	32	131
Patients censored %	88,3%	87,9%	97,0%	97,8%
HR	2,71	3,48	.	.
95% CI LL	0,34	1,06	.	.
95% CI UL	21,36	11,45	.	.
p-value	0,345	0,040	.	.
p-value interaction	.	.	0,747	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: Leukopenia**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	27	16	2	2
Events %	11,3%	12,6%	2,0%	3,1%
Patients censored	211	111	100	63
Patients censored %	88,7%	87,4%	98,0%	96,9%
HR	4,03	2,46	.	.
95% CI LL	0,95	0,55	.	.
95% CI UL	17,10	10,93	.	.
p-value	0,058	0,238	.	.
p-value interaction	.	.	0,694	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: Leukopenia**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	17	27	1	3
Events %	8,5%	16,4%	1,5%	3,0%
Patients censored	184	138	67	96
Patients censored %	91,5%	83,6%	98,5%	97,0%
HR	3,08	3,97	.	.
95% CI LL	0,40	1,19	.	.
95% CI UL	23,59	13,20	.	.
p-value	0,279	0,024	.	.
p-value interaction	.	.	0,941	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: Lymphopenia**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
<b>Subgroup: Age</b>				
N	94	272	33	134
Events n	16	35	1	5
Events %	17,0%	12,9%	3,0%	3,7%
Patients censored	78	237	32	129
Patients censored %	83,0%	87,1%	97,0%	96,3%
HR	4,03	2,58	.	.
95% CI LL	0,53	1,00	.	.
95% CI UL	30,72	6,61	.	.
p-value	0,179	0,049	.	.
p-value interaction	.	.	0,696	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: Lymphopenia**

Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	33	17	4	2
Events %	13,9%	13,4%	3,9%	3,1%
Patients censored	205	110	98	63
Patients censored %	86,1%	86,6%	96,1%	96,9%
HR	2,66	3,32	.	.
95% CI LL	0,94	0,76	.	.
95% CI UL	7,55	14,48	.	.
p-value	0,066	0,111	.	.
p-value interaction	.	.	0,882	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: Lymphopenia**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	23	28	1	5
Events %	11,4%	17,0%	1,5%	5,1%
Patients censored	178	137	67	94
Patients censored %	88,6%	83,0%	98,5%	94,9%
HR	5,26	2,63	.	.
95% CI LL	0,71	1,01	.	.
95% CI UL	39,28	6,85	.	.
p-value	0,105	0,048	.	.
p-value interaction	.	.	0,478	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: Thrombocytopenia**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	94	272	33	134
Events n	18	50	2	5
Events %	19,1%	18,4%	6,1%	3,7%
Patients censored	76	222	31	129
Patients censored %	80,9%	81,6%	93,9%	96,3%
HR	2,11	2,52	.	.
95% CI LL	0,48	0,99	.	.
95% CI UL	9,23	6,37	.	.
p-value	0,323	0,052	.	.
p-value interaction	.	.	0,527	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: Thrombocytopenia**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	40	27	2	5
Events %	16,8%	21,3%	2,0%	7,7%
Patients censored	198	100	100	60
Patients censored %	83,2%	78,7%	98,0%	92,3%
HR	5,18	1,27	.	.
95% CI LL	1,24	0,48	.	.
95% CI UL	21,61	3,38	.	.
p-value	0,024	0,634	.	.
p-value interaction	.	.	0,127	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: Thrombocytopenia**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	44	24	4	3
Events %	21,9%	14,5%	5,9%	3,0%
Patients censored	157	141	64	96
Patients censored %	78,1%	85,5%	94,1%	97,0%
HR	1,86	2,76	.	.
95% CI LL	0,66	0,82	.	.
95% CI UL	5,26	9,30	.	.
p-value	0,240	0,101	.	.
p-value interaction	.	.	0,627	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: any**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	94	272	33	134
Events n	67	210	9	50
Events %	71,3%	77,2%	27,3%	37,3%
Patients censored	27	62	24	84
Patients censored %	28,7%	22,8%	72,7%	62,7%
HR	2,72	1,93	.	.
95% CI LL	1,35	1,41	.	.
95% CI UL	5,47	2,63	.	.
p-value	0,005	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,503	.
median [months]	1,87	2,10	6,28	6,47
95% CI LL	1,28	1,71	.	.
95% CI UL	2,53	2,86	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: any**

Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	180	97	32	27
Events %	75,6%	76,4%	31,4%	41,5%
Patients censored	58	30	70	38
Patients censored %	24,4%	23,6%	68,6%	58,5%
HR	2,42	1,58	.	.
95% CI LL	1,66	1,03	.	.
95% CI UL	3,54	2,43	.	.
p-value	0,000	0,037	.	.
p-value interaction	.	.	0,174	.
median [months]	1,91	2,37	7,56	2,92
95% CI LL	1,51	1,41	.	.
95% CI UL	2,53	3,15	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: any**

Subgroup: CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
N	339	27	152	15
Events n	257	20	54	5
Events %	75,8%	74,1%	35,5%	33,3%
Patients censored	82	7	98	10
Patients censored %	24,2%	25,9%	64,5%	66,7%
HR	2,07	1,62	.	.
95% CI LL	1,54	0,60	.	.
95% CI UL	2,78	4,38	.	.
p-value	0,000	0,340	.	.
p-value interaction	.	.	0,670	.
median [months]	1,94	2,46	6,47	.
95% CI LL	1,71	0,82	.	.
95% CI UL	2,56	5,49	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: any**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	154	123	25	34
Events %	76,6%	74,5%	36,8%	34,3%
Patients censored	47	42	43	65
Patients censored %	23,4%	25,5%	63,2%	65,7%
HR	1,93	2,00	.	.
95% CI LL	1,26	1,36	.	.
95% CI UL	2,95	2,93	.	.
p-value	0,002	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,845	.
median [months]	1,77	2,53	4,67	6,47
95% CI LL	1,38	1,77	.	.
95% CI UL	2,37	3,19	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: any**

Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	333	33	149	18
Events n	252	25	51	8
Events %	75,7%	75,8%	34,2%	44,4%
Patients censored	81	8	98	10
Patients censored %	24,3%	24,2%	65,8%	55,6%
HR	2,13	1,39	.	.
95% CI LL	1,58	0,62	.	.
95% CI UL	2,88	3,12	.	.
p-value	0,000	0,426	.	.
p-value interaction	.	.	0,356	.
median [months]	1,97	1,51	6,47	.
95% CI LL	1,74	0,82	.	.
95% CI UL	2,73	3,09	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: Diarrhoea**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
<b>Subgroup: Age</b>				
N	94	272	33	134
Events n	15	55	1	3
Events %	16,0%	20,2%	3,0%	2,2%
Patients censored	79	217	32	131
Patients censored %	84,0%	79,8%	97,0%	97,8%
HR	2,85	5,93	.	.
95% CI LL	0,37	1,85	.	.
95% CI UL	22,04	19,08	.	.
p-value	0,315	0,003	.	.
p-value interaction	.	.	0,574	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: Diarrhoea**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	46	24	2	2
Events %	19,3%	18,9%	2,0%	3,1%
Patients censored	192	103	100	63
Patients censored %	80,7%	81,1%	98,0%	96,9%
HR	6,79	3,34	.	.
95% CI LL	1,64	0,78	.	.
95% CI UL	28,13	14,32	.	.
p-value	0,008	0,105	.	.
p-value interaction	.	.	0,575	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: Diarrhoea**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	38	32	3	1
Events %	18,9%	19,4%	4,4%	1,0%
Patients censored	163	133	65	98
Patients censored %	81,1%	80,6%	95,6%	99,0%
HR	2,40	13,36	.	.
95% CI LL	0,73	1,82	.	.
95% CI UL	7,90	98,17	.	.
p-value	0,149	0,011	.	.
p-value interaction	.	.	0,124	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: Dry mouth**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	94	272	33	134
Events n	33	107	0	1
Events %	35,1%	39,3%	0,0%	0,7%
Patients censored	61	165	33	133
Patients censored %	64,9%	60,7%	100,0%	99,3%
HR	31,73	40,95	.	.
95% CI LL	1,02	5,71	.	.
95% CI UL	990,42	293,69	.	.
p-value	0,049	0,000	.	.
p-value interaction	.	.	0,539	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: Dry mouth**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	98	42	1	0
Events %	41,2%	33,1%	1,0%	0,0%
Patients censored	140	85	101	65
Patients censored %	58,8%	66,9%	99,0%	100,0%
HR	34,04	36,85	.	.
95% CI LL	4,74	2,12	.	.
95% CI UL	244,34	641,74	.	.
p-value	0,000	0,013	.	.
p-value interaction	.	.	0,381	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: Dry mouth**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
Subgroup: CRF ECOG score at baseline				
N	339	27	152	15
Events n	130	10	1	0
Events %	38,3%	37,0%	0,7%	0,0%
Patients censored	209	17	151	15
Patients censored %	61,7%	63,0%	99,3%	100,0%
HR	48,31	.	.	.
95% CI LL	6,75	.	.	.
95% CI UL	345,86	.	.	.
p-value	0,000	.	.	.
p-value interaction	.	.	0,710	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: Dry mouth**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	88	52	1	0
Events %	43,8%	31,5%	1,5%	0,0%
Patients censored	113	113	67	99
Patients censored %	56,2%	68,5%	98,5%	100,0%
HR	23,64	37,97	.	.
95% CI LL	3,29	3,11	.	.
95% CI UL	170,05	463,61	.	.
p-value	0,002	0,004	.	.
p-value interaction	.	.	0,231	.
median [months]	9,13	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: Nausea**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
<b>Subgroup: Age</b>				
N	94	272	33	134
Events n	32	95	4	26
Events %	34,0%	34,9%	12,1%	19,4%
Patients censored	62	177	29	108
Patients censored %	66,0%	65,1%	87,9%	80,6%
HR	2,01	1,42	.	.
95% CI LL	0,70	0,91	.	.
95% CI UL	5,77	2,20	.	.
p-value	0,194	0,119	.	.
p-value interaction	.	.	0,433	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: Nausea**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	85	42	18	12
Events %	35,7%	33,1%	17,6%	18,5%
Patients censored	153	85	84	53
Patients censored %	64,3%	66,9%	82,4%	81,5%
HR	1,67	1,20	.	.
95% CI LL	1,00	0,63	.	.
95% CI UL	2,80	2,32	.	.
p-value	0,050	0,577	.	.
p-value interaction	.	.	0,651	.
median [months]	.	18,83	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: Nausea**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
Subgroup: CRF ECOG score at baseline				
N	339	27	152	15
Events n	117	10	28	2
Events %	34,5%	37,0%	18,4%	13,3%
Patients censored	222	17	124	13
Patients censored %	65,5%	63,0%	81,6%	86,7%
HR	1,48	1,55	.	.
95% CI LL	0,98	0,33	.	.
95% CI UL	2,25	7,38	.	.
p-value	0,065	0,580	.	.
p-value interaction	.	.	0,829	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: Nausea**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	67	60	14	16
Events %	33,3%	36,4%	20,6%	16,2%
Patients censored	134	105	54	83
Patients censored %	66,7%	63,6%	79,4%	83,8%
HR	1,22	1,73	.	.
95% CI LL	0,68	0,99	.	.
95% CI UL	2,19	3,03	.	.
p-value	0,497	0,055	.	.
p-value interaction	.	.	0,262	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: Nausea**

Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	333	33	149	18
Events n	114	13	28	2
Events %	34,2%	39,4%	18,8%	11,1%
Patients censored	219	20	121	16
Patients censored %	65,8%	60,6%	81,2%	88,9%
HR	1,41	2,79	.	.
95% CI LL	0,92	0,62	.	.
95% CI UL	2,14	12,58	.	.
p-value	0,112	0,182	.	.
p-value interaction	.	.	0,323	.
median [months]	.	12,25	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: Vomiting**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
<b>Subgroup: Age</b>				
N	94	272	33	134
Events n	17	54	3	8
Events %	18,1%	19,9%	9,1%	6,0%
Patients censored	77	218	30	126
Patients censored %	81,9%	80,1%	90,9%	94,0%
HR	1,25	2,26	.	.
95% CI LL	0,36	1,07	.	.
95% CI UL	4,39	4,79	.	.
p-value	0,727	0,033	.	.
p-value interaction	.	.	0,440	.
median [months]	.	.	8,51	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: Vomiting**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	46	25	5	6
Events %	19,3%	19,7%	4,9%	9,2%
Patients censored	192	102	97	59
Patients censored %	80,7%	80,3%	95,1%	90,8%
HR	2,90	1,20	.	.
95% CI LL	1,14	0,48	.	.
95% CI UL	7,36	2,99	.	.
p-value	0,025	0,696	.	.
p-value interaction	.	.	0,299	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Gastrointestinal disorders****PT: Vomiting**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	38	33	8	3
Events %	18,9%	20,0%	11,8%	3,0%
Patients censored	163	132	60	96
Patients censored %	81,1%	80,0%	88,2%	97,0%
HR	1,06	4,32	.	.
95% CI LL	0,49	1,31	.	.
95% CI UL	2,31	14,25	.	.
p-value	0,881	0,016	.	.
p-value interaction	.	.	0,021	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Hepatobiliary disorders****PT: any**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
Subgroup: CRF ECOG score at baseline				
N	339	27	152	15
Events n	10	0	7	0
Events %	2,9%	0,0%	4,6%	0,0%
Patients censored	329	27	145	15
Patients censored %	97,1%	100,0%	95,4%	100,0%
HR	0,32	.	.	.
95% CI LL	0,12	.	.	.
95% CI UL	0,87	.	.	.
p-value	0,026	.	.	.
p-value interaction	.	.	1,000	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Infections and infestations****PT: Urinary tract infection**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	33	12	1	0
Events %	13,9%	9,4%	1,0%	0,0%
Patients censored	205	115	101	65
Patients censored %	86,1%	90,6%	99,0%	100,0%
HR	7,96	.	.	.
95% CI LL	1,08	.	.	.
95% CI UL	58,63	.	.	.
p-value	0,042	.	.	.
p-value interaction	.	.	0,424	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Infections and infestations****PT: Urinary tract infection**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	27	18	0	1
Events %	13,4%	10,9%	0,0%	1,0%
Patients censored	174	147	68	98
Patients censored %	86,6%	89,1%	100,0%	99,0%
HR	28,02	6,33	.	.
95% CI LL	0,22	0,84	.	.
95% CI UL	3.537,60	47,89	.	.
p-value	0,177	0,074	.	.
p-value interaction	.	.	0,295	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders****PT: Dyspnoea**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
	Subgroup: Age			
N	94	272	33	134
Events n	9	28	3	15
Events %	9,6%	10,3%	9,1%	11,2%
Patients censored	85	244	30	119
Patients censored %	90,4%	89,7%	90,9%	88,8%
HR	0,45	0,56	.	.
95% CI LL	0,11	0,30	.	.
95% CI UL	1,79	1,07	.	.
p-value	0,258	0,080	.	.
p-value interaction	.	.	0,983	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders****PT: Dyspnoea**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
Subgroup: CRF Baseline				
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	20	17	7	11
Events %	8,4%	13,4%	6,9%	16,9%
Patients censored	218	110	95	54
Patients censored %	91,6%	86,6%	93,1%	83,1%
HR	0,73	0,42	.	.
95% CI LL	0,30	0,19	.	.
95% CI UL	1,76	0,93	.	.
p-value	0,483	0,032	.	.
p-value interaction	.	.	0,339	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders****PT: Dyspnoea**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	23	14	8	10
Events %	11,4%	8,5%	11,8%	10,1%
Patients censored	178	151	60	89
Patients censored %	88,6%	91,5%	88,2%	89,9%
HR	0,58	0,44	.	.
95% CI LL	0,25	0,19	.	.
95% CI UL	1,33	1,01	.	.
p-value	0,197	0,054	.	.
p-value interaction	.	.	0,999	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.5.4.4.2: Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )****Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by subgroup -****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: any**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	$\geq 65$ years	<65 years	$\geq 65$ years
<b>Subgroup: Age</b>				
N	94	272	33	134
Events n	20	71	4	6
Events %	21,3%	26,1%	12,1%	4,5%
Patients censored	74	201	29	128
Patients censored %	78,7%	73,9%	87,9%	95,5%
HR	0,87	3,13	.	.
95% CI LL	0,28	1,35	.	.
95% CI UL	2,66	7,26	.	.
p-value	0,804	0,008	.	.
p-value interaction	.	.	0,057	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by subgroup - PFSFAS****Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: any**

Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	51	39	5	5
Events %	21,4%	30,7%	4,9%	7,7%
Patients censored	187	88	97	60
Patients censored %	78,6%	69,3%	95,1%	92,3%
HR	2,53	1,83	.	.
95% CI LL	1,00	0,71	.	.
95% CI UL	6,39	4,75	.	.
p-value	0,050	0,212	.	.
p-value interaction	.	.	0,821	.
median [months]	.	16,26	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by subgroup - PFSFAS****Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: any**

Subgroup: CRF ECOG score at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
N	339	27	152	15
Events n	80	11	8	2
Events %	23,6%	40,7%	5,3%	13,3%
Patients censored	259	16	144	13
Patients censored %	76,4%	59,3%	94,7%	86,7%
HR	2,45	1,19	.	.
95% CI LL	1,17	0,25	.	.
95% CI UL	5,10	5,80	.	.
p-value	0,017	0,827	.	.
p-value interaction	.	.	0,404	.
median [months]	.	16,26	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by subgroup - PFSFAS****Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: any**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	53	38	6	4
Events %	26,4%	23,0%	8,8%	4,0%
Patients censored	148	127	62	95
Patients censored %	73,6%	77,0%	91,2%	96,0%
HR	1,50	3,04	.	.
95% CI LL	0,64	1,07	.	.
95% CI UL	3,54	8,64	.	.
p-value	0,353	0,037	.	.
p-value interaction	.	.	0,228	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by subgroup - PFSFAS****Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: any**

Subgroup: CRF Presence of liver metastases at baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	333	33	149	18
Events n	79	12	9	1
Events %	23,7%	36,4%	6,0%	5,6%
Patients censored	254	21	140	17
Patients censored %	76,3%	63,6%	94,0%	94,4%
HR	2,07	3,68	.	.
95% CI LL	1,03	0,47	.	.
95% CI UL	4,16	29,17	.	.
p-value	0,041	0,217	.	.
p-value interaction	.	.	0,652	.
median [months]	.	13,04	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by subgroup - PFSFAS****Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders****PT: Lymphopenia**

Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	17	9	0	1
Events %	7,1%	7,1%	0,0%	1,5%
Patients censored	221	118	102	64
Patients censored %	92,9%	92,9%	100,0%	98,5%
HR	31,22	2,99	.	.
95% CI LL	0,21	0,37	.	.
95% CI UL	4.692,43	24,08	.	.
p-value	0,178	0,303	.	.
p-value interaction	.	.	0,165	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months)

censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by subgroup - PFSFAS****Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders****PT: any**

Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	13	9	6	7
Events %	5,5%	7,1%	5,9%	10,8%
Patients censored	225	118	96	58
Patients censored %	94,5%	92,9%	94,1%	89,2%
HR	0,30	0,21	.	.
95% CI LL	0,11	0,07	.	.
95% CI UL	0,84	0,67	.	.
p-value	0,022	0,008	.	.
p-value interaction	.	.	0,520	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by subgroup - PFSFAS****Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders****PT: any**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	11	11	4	9
Events %	5,5%	6,7%	5,9%	9,1%
Patients censored	190	154	64	90
Patients censored %	94,5%	93,3%	94,1%	90,9%
HR	0,24	0,31	.	.
95% CI LL	0,07	0,12	.	.
95% CI UL	0,83	0,79	.	.
p-value	0,024	0,014	.	.
p-value interaction	.	.	0,987	.
median [months]	.	.	10,48	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT by subgroup - PFSFAS****Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders****PT: Spinal cord compression**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
Subgroup: CRF ECOG score at baseline				
N	339	27	152	15
Events n	3	0	9	0
Events %	0,9%	0,0%	5,9%	0,0%
Patients censored	336	27	143	15
Patients censored %	99,1%	100,0%	94,1%	100,0%
HR	0,06	.	.	.
95% CI LL	0,01	.	.	.
95% CI UL	0,23	.	.	.
p-value	0,000	.	.	.
p-value interaction	.	.	1,000	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.5.4.4.3: Schwerwiegende UE****Safety - Time to first SAE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis**

	Set			
	SOC: Nervous system disorders			
	PT: any			
	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<65 years	>=65 years	<65 years	>=65 years
Subgroup: Age				
N	94	272	33	134
Events n	9	18	3	10
Events %	9,6%	6,6%	9,1%	7,5%
Patients censored	85	254	30	124
Patients censored %	90,4%	93,4%	90,9%	92,5%
HR	0,29	0,30	.	.
95% CI LL	0,07	0,13	.	.
95% CI UL	1,23	0,68	.	.
p-value	0,093	0,004	.	.
p-value interaction	.	.	0,844	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders****PT: any**

Subgroup: CRF Baseline	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	<=260 IU/L	>260 IU/L	<=260 IU/L	>260 IU/L
LDH: = 260 IU/L vs. > 260 IU/L				
N	238	127	102	65
Events n	17	10	6	7
Events %	7,1%	7,9%	5,9%	10,8%
Patients censored	221	117	96	58
Patients censored %	92,9%	92,1%	94,1%	89,2%
HR	0,39	0,24	.	.
95% CI LL	0,15	0,08	.	.
95% CI UL	1,03	0,70	.	.
p-value	0,058	0,009	.	.
p-value interaction	.	.	0,311	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Nervous system disorders****PT: any**

Subgroup: CRF Inclusion of NAAD in BSC/BSoC	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	No	Yes	No	Yes
N	201	165	68	99
Events n	16	11	4	9
Events %	8,0%	6,7%	5,9%	9,1%
Patients censored	185	154	64	90
Patients censored %	92,0%	93,3%	94,1%	90,9%
HR	0,37	0,29	.	.
95% CI LL	0,12	0,12	.	.
95% CI UL	1,20	0,73	.	.
p-value	0,100	0,009	.	.
p-value interaction	.	.	0,595	.
median [months]	.	.	10,48	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT by subgroup - PFSFAS Safety Analysis****Set****SOC: Nervous system disorders****PT: Spinal cord compression**

	Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
	0 or 1	2	0 or 1	2
Subgroup: CRF ECOG score at baseline				
N	339	27	152	15
Events n	3	0	9	0
Events %	0,9%	0,0%	5,9%	0,0%
Patients censored	336	27	143	15
Patients censored %	99,1%	100,0%	94,1%	100,0%
HR	0,06	.	.	.
95% CI LL	0,01	.	.	.
95% CI UL	0,23	.	.	.
p-value	0,000	.	.	.
p-value interaction	.	.	1,000	.
median [months]	.	.	.	.
95% CI LL	.	.	.	.
95% CI UL	.	.	.	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Treatment-by-subgroup interaction p-value: Likelihood-Ratio Test

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.6: Ergebnisse zum Datenschnitt vom 28. Juni 2021****Anhang 4-G.6.1: Gesamtraten UE****Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	361	143
Percent_event	98,6%	85,6%
No. patients censored	5	24
% censored	1,4%	14,4%
HR	0,97	.
95% CI LL	0,80	.
95% CI UL	1,18	.
p-value log rank test	0,782	.
median [months]	0,69	0,72
95% CI LL	0,66	0,53
95% CI UL	0,76	0,92
median follow-up time	11,07	3,02
[months]		
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	193	65
Percent_event	52,7%	38,9%
No. patients censored	173	102
% censored	47,3%	61,1%
HR	0,75	.
95% CI LL	0,56	.
95% CI UL	1,00	.
p-value log rank test	0,050	.
median [months]	7,98	5,59
95% CI LL	6,57	3,94
95% CI UL	11,17	10,48
median follow-up time	11,53	3,68
[months]		
95% CI LL	10,15	2,63
95% CI UL	13,01	4,14

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**SOC: any**

---

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	139	49
Percent_event	38,0%	29,3%
No. patients censored	227	118
% censored	62,0%	70,7%
HR	0,64	.
95% CI LL	0,45	.
95% CI UL	0,89	.
p-value log rank test	0,008	.
median [months]	16,53	13,34
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	10,15	2,99
95% CI LL	9,03	2,50
95% CI UL	11,40	3,94

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to discontinuation of both treatment****components by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any**

PT: any	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	13	14
Percent_event	3,6%	8,4%
No. patients censored	353	153
% censored	96,4%	91,6%
HR	0,19	.
95% CI LL	0,09	.
95% CI UL	0,42	.
p-value log rank test	0,000	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time	8,77	2,69
[months]		
95% CI LL	7,82	2,37
95% CI UL	9,23	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to discontinuation of at least one treatment****component by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
PT: any		
No. patients	366	167
No. patients with event	65	14
Percent_event	17,8%	8,4%
No. patients censored	301	153
% censored	82,2%	91,6%
HR	0,98	.
95% CI LL	0,54	.
95% CI UL	1,77	.
p-value log rank test	0,940	.
median [months]	22,37	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time	9,26	2,69
[months]		
95% CI LL	8,80	2,37
95% CI UL	10,48	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

### Anhang 4-G.6.2: Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten

w/o SSE: Safety - Time to first AE by SOC & PT

PFSFAS Safety Analysis Set

SOC: any

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	361	143
Percent_event	98,6%	85,6%
No. patients censored	5	24
% censored	1,4%	14,4%
HR	0,97	.
95% CI LL	0,80	.
95% CI UL	1,18	.
p-value log rank test	0,782	.
median [months]	0,69	0,72
95% CI LL	0,66	0,53
95% CI UL	0,76	0,92
median follow-up time	11,07	3,02
[months]		
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**w/o SSE: Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC****& PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
PT: any		
No. patients	366	167
No. patients with event	189	60
Percent_event	51,6%	35,9%
No. patients censored	177	107
% censored	48,4%	64,1%
HR	0,80	.
95% CI LL	0,59	.
95% CI UL	1,08	.
p-value log rank test	0,150	.
median [months]	8,08	6,05
95% CI LL	6,77	.
95% CI UL	11,50	.
median follow-up time	11,30	3,68
[months]		
95% CI LL	10,09	2,50
95% CI UL	12,68	4,14

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**w/o SSE: Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	132	44
Percent_event	36,1%	26,3%
No. patients censored	234	123
% censored	63,9%	73,7%
HR	0,64	.
95% CI LL	0,45	.
95% CI UL	0,91	.
p-value log rank test	0,013	.
median [months]	18,20	13,34
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	10,09	2,99
95% CI LL	8,94	2,50
95% CI UL	11,30	4,01

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.6.3: UE von besonderem Interesse****Anhang 4-G.6.3.1: UE von besonderem Interesse (jeglicher Schweregrad)**

<b>Safety - Time to first AESI</b>		
<b>PFSFAS Safety Analysis Set</b>		
<b>AESI: Dry mouth</b>		
	<b>Lu-PSMA-</b>	
	<b>617+BSC/BSoC</b>	<b>BSC/BSoC only</b>
No. patients	366	167
No. patients with event	142	2
Percent_event	38,8%	1,2%
No. patients censored	224	165
% censored	61,2%	98,8%
HR	26,06	.
95% CI LL	6,45	.
95% CI UL	105,33	.
p-value log rank test	0,000	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,18	2,50
95% CI LL	6,90	2,33
95% CI UL	8,80	2,86

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Fatigue**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	186	52
Percent_event	50,8%	31,1%
No. patients censored	180	115
% censored	49,2%	68,9%
HR	1,14	.
95% CI LL	0,83	.
95% CI UL	1,55	.
p-value log rank test	0,426	.
median [months]	7,62	.
95% CI LL	5,06	.
95% CI UL	10,58	.
median follow-up time [months]	9,30	2,43
95% CI LL	8,34	2,30
95% CI UL	10,84	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Hepatotoxicity**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	45	12
Percent_event	12,3%	7,2%
No. patients censored	321	155
% censored	87,7%	92,8%
HR	1,21	.
95% CI LL	0,63	.
95% CI UL	2,30	.
p-value log rank test	0,568	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,80	2,63
95% CI LL	7,85	2,37
95% CI UL	9,49	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Hypersensitivity**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	36	5
Percent_event	9,8%	3,0%
No. patients censored	330	162
% censored	90,2%	97,0%
HR	1,72	.
95% CI LL	0,67	.
95% CI UL	4,46	.
p-value log rank test	0,257	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,50
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,23	2,86

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Intracranial haemorrhage**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	5	1
Percent_event	1,4%	0,6%
No. patients censored	361	166
% censored	98,6%	99,4%
HR	1,05	.
95% CI LL	0,12	.
95% CI UL	9,20	.
p-value log rank test	0,967	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,63
95% CI LL	7,20	2,33
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Late renal toxicity**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	15	1
Percent_event	4,1%	0,6%
No. patients censored	351	166
% censored	95,9%	99,4%
HR	2,20	.
95% CI LL	0,29	.
95% CI UL	16,76	.
p-value log rank test	0,434	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,53
95% CI LL	7,20	2,33
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Medication errors**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	1	0
Percent_event	0,3%	0,0%
No. patients censored	365	167
% censored	99,7%	100,0%
HR	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
p-value log rank test	0,702	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Myelosuppression**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	178	30
Percent_event	48,6%	18,0%
No. patients censored	188	137
% censored	51,4%	82,0%
HR	1,91	.
95% CI LL	1,29	.
95% CI UL	2,82	.
p-value log rank test	0,001	.
median [months]	9,03	.
95% CI LL	6,05	.
95% CI UL	13,96	.
median follow-up time [months]	10,32	2,63
95% CI LL	8,94	2,33
95% CI UL	11,76	3,12

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Nausea and Vomiting**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	142	31
Percent_event	38,8%	18,6%
No. patients censored	224	136
% censored	61,2%	81,4%
HR	1,62	.
95% CI LL	1,09	.
95% CI UL	2,40	.
p-value log rank test	0,015	.
median [months]	20,53	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,80	2,50
95% CI LL	7,89	2,30
95% CI UL	9,69	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: QT prolongation**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	8	1
Percent_event	2,2%	0,6%
No. patients censored	358	166
% censored	97,8%	99,4%
HR	2,01	.
95% CI LL	0,24	.
95% CI UL	16,58	.
p-value log rank test	0,507	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Radiotoxicity including inadvertent exposure**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	0	1
Percent_event	0,0%	0,6%
No. patients censored	366	166
% censored	100,0%	99,4%
HR	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
p-value log rank test	0,009	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Renal toxicity**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	28	8
Percent_event	7,7%	4,8%
No. patients censored	338	159
% censored	92,3%	95,2%
HR	0,95	.
95% CI LL	0,42	.
95% CI UL	2,11	.
p-value log rank test	0,893	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,61	2,66
95% CI LL	7,82	2,37
95% CI UL	9,23	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Second primary malignancies**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	8	2
Percent_event	2,2%	1,2%
No. patients censored	358	165
% censored	97,8%	98,8%
HR	0,63	.
95% CI LL	0,13	.
95% CI UL	3,12	.
p-value log rank test	0,572	.
median [months]	23,29	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.6.3.2: UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad 1-2)****Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Dry mouth**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	142	2
Percent_event	38,8%	1,2%
No. patients censored	224	165
% censored	61,2%	98,8%
HR	26,06	.
95% CI LL	6,45	.
95% CI UL	105,33	.
p-value log rank test	0,000	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,18	2,50
95% CI LL	6,90	2,33
95% CI UL	8,80	2,86

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Fatigue**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	181	51
Percent_event	49,5%	30,5%
No. patients censored	185	116
% censored	50,5%	69,5%
HR	1,13	.
95% CI LL	0,82	.
95% CI UL	1,55	.
p-value log rank test	0,460	.
median [months]	8,02	.
95% CI LL	5,13	.
95% CI UL	12,81	.
median follow-up time [months]	9,23	2,46
95% CI LL	8,28	2,30
95% CI UL	10,84	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Hepatotoxicity**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	43	11
Percent_event	11,7%	6,6%
No. patients censored	323	156
% censored	88,3%	93,4%
HR	1,27	.
95% CI LL	0,65	.
95% CI UL	2,49	.
p-value log rank test	0,479	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,63
95% CI LL	7,85	2,37
95% CI UL	9,30	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Hypersensitivity**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	33	5
Percent_event	9,0%	3,0%
No. patients censored	333	162
% censored	91,0%	97,0%
HR	1,64	.
95% CI LL	0,63	.
95% CI UL	4,28	.
p-value log rank test	0,303	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,50
95% CI LL	7,23	2,33
95% CI UL	9,20	2,86

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Intracranial haemorrhage**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	2	0
Percent_event	0,5%	0,0%
No. patients censored	364	167
% censored	99,5%	100,0%
HR	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
p-value log rank test	0,498	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Late renal toxicity**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	9	0
Percent_event	2,5%	0,0%
No. patients censored	357	167
% censored	97,5%	100,0%
HR	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
p-value log rank test	0,231	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,90	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Myelosuppression**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	160	26
Percent_event	43,7%	15,6%
No. patients censored	206	141
% censored	56,3%	84,4%
HR	1,97	.
95% CI LL	1,30	.
95% CI UL	3,00	.
p-value log rank test	0,001	.
median [months]	14,55	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	10,15	2,53
95% CI LL	8,80	2,33
95% CI UL	11,66	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Nausea and Vomiting**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	140	30
Percent_event	38,3%	18,0%
No. patients censored	226	137
% censored	61,7%	82,0%
HR	1,64	.
95% CI LL	1,10	.
95% CI UL	2,44	.
p-value log rank test	0,014	.
median [months]	20,53	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,80	2,50
95% CI LL	7,95	2,30
95% CI UL	9,69	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: QT prolongation**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	2	0
Percent_event	0,5%	0,0%
No. patients censored	364	167
% censored	99,5%	100,0%
HR	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
p-value log rank test	0,493	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Radiotoxicity including inadvertent exposure**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	0	1
Percent_event	0,0%	0,6%
No. patients censored	366	166
% censored	100,0%	99,4%
HR	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
p-value log rank test	0,009	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Renal toxicity**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	21	4
Percent_event	5,7%	2,4%
No. patients censored	345	163
% censored	94,3%	97,6%
HR	1,58	.
95% CI LL	0,54	.
95% CI UL	4,66	.
p-value log rank test	0,402	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,63
95% CI LL	7,29	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 1-2)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Second primary malignancies**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	6	2
Percent_event	1,6%	1,2%
No. patients censored	360	165
% censored	98,4%	98,8%
HR	0,54	.
95% CI LL	0,11	.
95% CI UL	2,77	.
p-value log rank test	0,456	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.6.3.3: UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )****Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Fatigue**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	24	2
Percent_event	6,6%	1,2%
No. patients censored	342	165
% censored	93,4%	98,8%
HR	2,94	.
95% CI LL	0,68	.
95% CI UL	12,66	.
p-value log rank test	0,129	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,61	2,50
95% CI LL	7,82	2,33
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Hepatotoxicity**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	11	4
Percent_event	3,0%	2,4%
No. patients censored	355	163
% censored	97,0%	97,6%
HR	0,81	.
95% CI LL	0,25	.
95% CI UL	2,59	.
p-value log rank test	0,719	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Hypersensitivity**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	3	0
Percent_event	0,8%	0,0%
No. patients censored	363	167
% censored	99,2%	100,0%
HR	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
p-value log rank test	0,546	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Intracranial haemorrhage**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	3	1
Percent_event	0,8%	0,6%
No. patients censored	363	166
% censored	99,2%	99,4%
HR	0,58	.
95% CI LL	0,06	.
95% CI UL	5,96	.
p-value log rank test	0,645	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,63
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Late renal toxicity**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	6	1
Percent_event	1,6%	0,6%
No. patients censored	360	166
% censored	98,4%	99,4%
HR	0,76	.
95% CI LL	0,09	.
95% CI UL	6,43	.
p-value log rank test	0,802	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,53
95% CI LL	7,20	2,33
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Medication errors**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	1	0
Percent_event	0,3%	0,0%
No. patients censored	365	167
% censored	99,7%	100,0%
HR	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
p-value log rank test	0,702	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Myelosuppression**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	88	10
Percent_event	24,0%	6,0%
No. patients censored	278	157
% censored	76,0%	94,0%
HR	2,16	.
95% CI LL	1,11	.
95% CI UL	4,19	.
p-value log rank test	0,020	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	9,26	2,53
95% CI LL	8,61	2,33
95% CI UL	10,48	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Nausea and Vomiting**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	4	1
Percent_event	1,1%	0,6%
No. patients censored	362	166
% censored	98,9%	99,4%
HR	1,11	.
95% CI LL	0,12	.
95% CI UL	10,57	.
p-value log rank test	0,927	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,90	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: QT prolongation**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	6	1
Percent_event	1,6%	0,6%
No. patients censored	360	166
% censored	98,4%	99,4%
HR	1,52	.
95% CI LL	0,17	.
95% CI UL	13,22	.
p-value log rank test	0,704	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Renal toxicity**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	8	4
Percent_event	2,2%	2,4%
No. patients censored	358	163
% censored	97,8%	97,6%
HR	0,41	.
95% CI LL	0,12	.
95% CI UL	1,43	.
p-value log rank test	0,150	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,63
95% CI LL	7,23	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AESI (CTCAE grade 3-5)****PFSFAS Safety Analysis Set****AESI: Second primary malignancies**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	2	1
Percent_event	0,5%	0,6%
No. patients censored	364	166
% censored	99,5%	99,4%
HR	0,14	.
95% CI LL	0,01	.
95% CI UL	2,32	.
p-value log rank test	0,112	.
median [months]	23,29	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.6.3.4: UE von besonderem Interesse (Schwerwiegend)**

**Safety - Time to first SAESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Fatigue**

	Lu-PSMA- 617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	4	0
Percent_event	1,1%	0,0%
No. patients censored	362	167
% censored	98,9%	100,0%
HR	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
p-value log rank test	0,481	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Hepatotoxicity**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	4	2
Percent_event	1,1%	1,2%
No. patients censored	362	165
% censored	98,9%	98,8%
HR	0,43	.
95% CI LL	0,08	.
95% CI UL	2,51	.
p-value log rank test	0,340	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Hypersensitivity**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	1	0
Percent_event	0,3%	0,0%
No. patients censored	365	167
% censored	99,7%	100,0%
HR	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
p-value log rank test	0,649	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Intracranial haemorrhage**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	5	1
Percent_event	1,4%	0,6%
No. patients censored	361	166
% censored	98,6%	99,4%
HR	1,05	.
95% CI LL	0,12	.
95% CI UL	9,20	.
p-value log rank test	0,967	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,63
95% CI LL	7,20	2,33
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Late renal toxicity**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	3	1
Percent_event	0,8%	0,6%
No. patients censored	363	166
% censored	99,2%	99,4%
HR	0,35	.
95% CI LL	0,04	.
95% CI UL	3,48	.
p-value log rank test	0,350	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Medication errors**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	1	0
Percent_event	0,3%	0,0%
No. patients censored	365	167
% censored	99,7%	100,0%
HR	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
p-value log rank test	0,702	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Myelosuppression**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	18	1
Percent_event	4,9%	0,6%
No. patients censored	348	166
% censored	95,1%	99,4%
HR	4,12	.
95% CI LL	0,54	.
95% CI UL	31,48	.
p-value log rank test	0,139	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,53
95% CI LL	7,36	2,33
95% CI UL	9,26	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Nausea and Vomiting**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	4	1
Percent_event	1,1%	0,6%
No. patients censored	362	166
% censored	98,9%	99,4%
HR	0,83	.
95% CI LL	0,08	.
95% CI UL	8,20	.
p-value log rank test	0,872	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,90	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: QT prolongation**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	5	1
Percent_event	1,4%	0,6%
No. patients censored	361	166
% censored	98,6%	99,4%
HR	1,23	.
95% CI LL	0,14	.
95% CI UL	11,13	.
p-value log rank test	0,851	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Renal toxicity**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	4	5
Percent_event	1,1%	3,0%
No. patients censored	362	162
% censored	98,9%	97,0%
HR	0,18	.
95% CI LL	0,05	.
95% CI UL	0,74	.
p-value log rank test	0,009	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAESI**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**AESI: Second primary malignancies**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	2	0
Percent_event	0,5%	0,0%
No. patients censored	364	167
% censored	99,5%	100,0%
HR	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
p-value log rank test	0,677	.
median [months]	23,29	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.6.4: Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term****Anhang 4-G.6.4.1: UE jeglichen Schweregrads nach System Organ Class und Preferred Term****Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
PT: any		
No. patients	366	167
No. patients with event	361	143
Percent_event	98,6%	85,6%
No. patients censored	5	24
% censored	1,4%	14,4%
HR	0,97	.
95% CI LL	0,80	.
95% CI UL	1,18	.
p-value log rank test	0,782	.
median [months]	0,69	0,72
95% CI LL	0,66	0,53
95% CI UL	0,76	0,92
median follow-up time [months]	11,07	3,02
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	179	31
Percent_event	48,9%	18,6%
No. patients censored	187	136
% censored	51,1%	81,4%
HR	1,85	.
95% CI LL	1,26	.
95% CI UL	2,72	.
p-value log rank test	0,001	.
median [months]	8,67	.
95% CI LL	6,01	.
95% CI UL	13,96	.
median follow-up time [months]	10,15	2,63
95% CI LL	8,94	2,37
95% CI UL	11,66	3,15

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Anaemia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	121	23
Percent_event	33,1%	13,8%
No. patients censored	245	144
% censored	66,9%	86,2%
HR	1,31	.
95% CI LL	0,83	.
95% CI UL	2,07	.
p-value log rank test	0,239	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	9,79	2,53
95% CI LL	8,80	2,33
95% CI UL	11,30	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Leukopenia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	44	4
Percent_event	12,0%	2,4%
No. patients censored	322	163
% censored	88,0%	97,6%
HR	3,30	.
95% CI LL	1,18	.
95% CI UL	9,26	.
p-value log rank test	0,016	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,26	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Lymphopenia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	51	6
Percent_event	13,9%	3,6%
No. patients censored	315	161
% censored	86,1%	96,4%
HR	2,88	.
95% CI LL	1,23	.
95% CI UL	6,75	.
p-value log rank test	0,011	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,29	2,37
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Neutropenia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	30	3
Percent_event	8,2%	1,8%
No. patients censored	336	164
% censored	91,8%	98,2%
HR	2,85	.
95% CI LL	0,86	.
95% CI UL	9,44	.
p-value log rank test	0,073	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Thrombocytopenia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	68	7
Percent_event	18,6%	4,2%
No. patients censored	298	160
% censored	81,4%	95,8%
HR	2,44	.
95% CI LL	1,11	.
95% CI UL	5,35	.
p-value log rank test	0,022	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	9,20	2,53
95% CI LL	8,57	2,33
95% CI UL	10,15	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Cardiac disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	15	5
Percent_event	4,1%	3,0%
No. patients censored	351	162
% censored	95,9%	97,0%
HR	0,54	.
95% CI LL	0,19	.
95% CI UL	1,55	.
p-value log rank test	0,250	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Eye disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	37	7
Percent_event	10,1%	4,2%
No. patients censored	329	160
% censored	89,9%	95,8%
HR	1,27	.
95% CI LL	0,55	.
95% CI UL	2,91	.
p-value log rank test	0,571	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,53
95% CI LL	7,23	2,33
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Eye disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Dry eye</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	11	2
Percent_event	3,0%	1,2%
No. patients censored	355	165
% censored	97,0%	98,8%
HR	1,33	.
95% CI LL	0,28	.
95% CI UL	6,23	.
p-value log rank test	0,719	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,28	2,50
95% CI LL	7,13	2,33
95% CI UL	8,90	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	277	59
Percent_event	75,7%	35,3%
No. patients censored	89	108
% censored	24,3%	64,7%
HR	2,04	.
95% CI LL	1,54	.
95% CI UL	2,70	.
p-value log rank test	0,000	.
median [months]	1,97	6,47
95% CI LL	1,71	.
95% CI UL	2,56	.
median follow-up time [months]	8,38	2,66
95% CI LL	7,10	2,37
95% CI UL	10,84	3,15

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Abdominal pain</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	23	7
Percent_event	6,3%	4,2%
No. patients censored	343	160
% censored	93,7%	95,8%
HR	0,90	.
95% CI LL	0,38	.
95% CI UL	2,15	.
p-value log rank test	0,814	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,50
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,20	2,86

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Constipation</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	71	21
Percent_event	19,4%	12,6%
No. patients censored	295	146
% censored	80,6%	87,4%
HR	1,08	.
95% CI LL	0,66	.
95% CI UL	1,77	.
p-value log rank test	0,773	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,69
95% CI LL	7,29	2,37
95% CI UL	9,49	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Diarrhoea</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	70	4
Percent_event	19,1%	2,4%
No. patients censored	296	163
% censored	80,9%	97,6%
HR	5,09	.
95% CI LL	1,85	.
95% CI UL	14,02	.
p-value log rank test	0,000	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,50
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Dry mouth</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	140	1
Percent_event	38,3%	0,6%
No. patients censored	226	166
% censored	61,7%	99,4%
HR	51,27	.
95% CI LL	7,17	.
95% CI UL	366,89	.
p-value log rank test	0,000	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	7,95	2,53
95% CI LL	6,87	2,33
95% CI UL	8,80	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Dyspepsia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	11	1
Percent_event	3,0%	0,6%
No. patients censored	355	166
% censored	97,0%	99,4%
HR	2,83	.
95% CI LL	0,36	.
95% CI UL	22,36	.
p-value log rank test	0,302	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Nausea</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	128	30
Percent_event	35,0%	18,0%
No. patients censored	238	137
% censored	65,0%	82,0%
HR	1,49	.
95% CI LL	1,00	.
95% CI UL	2,23	.
p-value log rank test	0,049	.
median [months]	20,53	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,80	2,46
95% CI LL	8,18	2,30
95% CI UL	9,76	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Vomiting</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	71	11
Percent_event	19,4%	6,6%
No. patients censored	295	156
% censored	80,6%	93,4%
HR	1,98	.
95% CI LL	1,04	.
95% CI UL	3,76	.
p-value log rank test	0,034	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,80	2,53
95% CI LL	8,28	2,33
95% CI UL	9,49	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	228	70
Percent_event	62,3%	41,9%
No. patients censored	138	97
% censored	37,7%	58,1%
HR	1,00	.
95% CI LL	0,76	.
95% CI UL	1,31	.
p-value log rank test	0,980	.
median [months]	4,04	3,68
95% CI LL	3,22	2,86
95% CI UL	5,22	19,68
median follow-up time [months]	9,86	2,43
95% CI LL	8,80	2,30
95% CI UL	11,66	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Asthenia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	28	15
Percent_event	7,7%	9,0%
No. patients censored	338	152
% censored	92,3%	91,0%
HR	0,56	.
95% CI LL	0,30	.
95% CI UL	1,07	.
p-value log rank test	0,074	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,61	2,50
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Fatigue</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	162	39
Percent_event	44,3%	23,4%
No. patients censored	204	128
% censored	55,7%	76,6%
HR	1,37	.
95% CI LL	0,96	.
95% CI UL	1,95	.
p-value log rank test	0,084	.
median [months]	10,58	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	9,20	2,46
95% CI LL	8,28	2,30
95% CI UL	10,15	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Influenza like illness</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	17	1
Percent_event	4,6%	0,6%
No. patients censored	349	166
% censored	95,4%	99,4%
HR	2,90	.
95% CI LL	0,38	.
95% CI UL	22,27	.
p-value log rank test	0,284	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Oedema peripheral</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	33	12
Percent_event	9,0%	7,2%
No. patients censored	333	155
% censored	91,0%	92,8%
HR	0,70	.
95% CI LL	0,35	.
95% CI UL	1,38	.
p-value log rank test	0,294	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,61	2,50
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Pain</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	22	10
Percent_event	6,0%	6,0%
No. patients censored	344	157
% censored	94,0%	94,0%
HR	0,53	.
95% CI LL	0,24	.
95% CI UL	1,15	.
p-value log rank test	0,102	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,20	2,33
95% CI UL	9,07	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Peripheral swelling</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	10	1
Percent_event	2,7%	0,6%
No. patients censored	356	166
% censored	97,3%	99,4%
HR	2,59	.
95% CI LL	0,32	.
95% CI UL	20,79	.
p-value log rank test	0,352	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Pyrexia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	27	5
Percent_event	7,4%	3,0%
No. patients censored	339	162
% censored	92,6%	97,0%
HR	1,23	.
95% CI LL	0,46	.
95% CI UL	3,26	.
p-value log rank test	0,679	.
median [months]	23,59	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,61	2,63
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Hepatobiliary disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	10	7
Percent_event	2,7%	4,2%
No. patients censored	356	160
% censored	97,3%	95,8%
HR	0,32	.
95% CI LL	0,12	.
95% CI UL	0,86	.
p-value log rank test	0,018	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,23	2,37
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Infections and infestations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	117	27
Percent_event	32,0%	16,2%
No. patients censored	249	140
% censored	68,0%	83,8%
HR	0,98	.
95% CI LL	0,64	.
95% CI UL	1,50	.
p-value log rank test	0,919	.
median [months]	17,12	14,49
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Infections and infestations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Nasopharyngitis</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	13	3
Percent_event	3,6%	1,8%
No. patients censored	353	164
% censored	96,4%	98,2%
HR	0,82	.
95% CI LL	0,23	.
95% CI UL	2,94	.
p-value log rank test	0,756	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,28	2,63
95% CI LL	7,13	2,33
95% CI UL	8,84	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Infections and infestations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Pneumonia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	13	4
Percent_event	3,6%	2,4%
No. patients censored	353	163
% censored	96,4%	97,6%
HR	0,74	.
95% CI LL	0,23	.
95% CI UL	2,33	.
p-value log rank test	0,604	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Infections and infestations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Urinary tract infection</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	46	1
Percent_event	12,6%	0,6%
No. patients censored	320	166
% censored	87,4%	99,4%
HR	11,62	.
95% CI LL	1,59	.
95% CI UL	84,78	.
p-value log rank test	0,002	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Injury, poisoning and procedural complications**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	67	14
Percent_event	18,3%	8,4%
No. patients censored	299	153
% censored	81,7%	91,6%
HR	1,13	.
95% CI LL	0,63	.
95% CI UL	2,03	.
p-value log rank test	0,690	.
median [months]	27,07	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,66
95% CI LL	7,85	2,33
95% CI UL	9,23	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Injury, poisoning and procedural complications**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Contusion</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	13	2
Percent_event	3,6%	1,2%
No. patients censored	353	165
% censored	96,4%	98,8%
HR	1,89	.
95% CI LL	0,42	.
95% CI UL	8,54	.
p-value log rank test	0,398	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Injury, poisoning and procedural complications**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Fall</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	23	7
Percent_event	6,3%	4,2%
No. patients censored	343	160
% censored	93,7%	95,8%
HR	0,65	.
95% CI LL	0,27	.
95% CI UL	1,57	.
p-value log rank test	0,339	.
median [months]	27,07	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,63
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,90	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Investigations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	96	25
Percent_event	26,2%	15,0%
No. patients censored	270	142
% censored	73,8%	85,0%
HR	1,12	.
95% CI LL	0,72	.
95% CI UL	1,75	.
p-value log rank test	0,621	.
median [months]	21,65	22,57
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,80	2,76
95% CI LL	8,28	2,33
95% CI UL	9,76	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Investigations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
PT: Alanine aminotransferase increased		
No. patients	366	167
No. patients with event	15	4
Percent_event	4,1%	2,4%
No. patients censored	351	163
% censored	95,9%	97,6%
HR	1,26	.
95% CI LL	0,41	.
95% CI UL	3,86	.
p-value log rank test	0,679	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,50
95% CI LL	7,20	2,33
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Investigations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
PT: Aspartate		
aminotransferase increased		
No. patients	366	167
No. patients with event	19	3
Percent_event	5,2%	1,8%
No. patients censored	347	164
% censored	94,8%	98,2%
HR	1,86	.
95% CI LL	0,54	.
95% CI UL	6,40	.
p-value log rank test	0,316	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time	8,44	2,53
[months]		
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Investigations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
PT: Blood alkaline phosphatase increased		
No. patients	366	167
No. patients with event	18	2
Percent_event	4,9%	1,2%
No. patients censored	348	165
% censored	95,1%	98,8%
HR	2,99	.
95% CI LL	0,69	.
95% CI UL	13,00	.
p-value log rank test	0,125	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,53
95% CI LL	7,82	2,33
95% CI UL	9,26	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Investigations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
PT: Blood creatinine increased		
No. patients	366	167
No. patients with event	19	4
Percent_event	5,2%	2,4%
No. patients censored	347	163
% censored	94,8%	97,6%
HR	1,43	.
95% CI LL	0,48	.
95% CI UL	4,25	.
p-value log rank test	0,520	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,63
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Investigations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Blood lactate dehydrogenase increased</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	11	0
Percent_event	3,0%	0,0%
No. patients censored	355	167
% censored	97,0%	100,0%
HR	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
p-value log rank test	0,097	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Investigations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Weight decreased</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	43	15
Percent_event	11,7%	9,0%
No. patients censored	323	152
% censored	88,3%	91,0%
HR	0,75	.
95% CI LL	0,41	.
95% CI UL	1,37	.
p-value log rank test	0,350	.
median [months]	.	22,57
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,66
95% CI LL	7,36	2,33
95% CI UL	9,20	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**SOC: Metabolism and nutrition disorders**

---

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	168	49
Percent_event	45,9%	29,3%
No. patients censored	198	118
% censored	54,1%	70,7%
HR	0,99	.
95% CI LL	0,72	.
95% CI UL	1,37	.
p-value log rank test	0,958	.
median [months]	10,84	7,82
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	10,09	2,69
95% CI LL	8,80	2,37
95% CI UL	11,33	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Decreased appetite</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	78	25
Percent_event	21,3%	15,0%
No. patients censored	288	142
% censored	78,7%	85,0%
HR	0,88	.
95% CI LL	0,56	.
95% CI UL	1,40	.
p-value log rank test	0,599	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,87	2,63
95% CI LL	8,28	2,33
95% CI UL	9,79	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Dehydration</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	13	4
Percent_event	3,6%	2,4%
No. patients censored	353	163
% censored	96,4%	97,6%
HR	0,92	.
95% CI LL	0,29	.
95% CI UL	2,90	.
p-value log rank test	0,882	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hyperglycaemia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	16	1
Percent_event	4,4%	0,6%
No. patients censored	350	166
% censored	95,6%	99,4%
HR	3,81	.
95% CI LL	0,50	.
95% CI UL	29,07	.
p-value log rank test	0,166	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hypoalbuminaemia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	20	2
Percent_event	5,5%	1,2%
No. patients censored	346	165
% censored	94,5%	98,8%
HR	3,30	.
95% CI LL	0,77	.
95% CI UL	14,22	.
p-value log rank test	0,090	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,23	2,37
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hypocalcaemia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	30	6
Percent_event	8,2%	3,6%
No. patients censored	336	161
% censored	91,8%	96,4%
HR	1,51	.
95% CI LL	0,62	.
95% CI UL	3,68	.
p-value log rank test	0,357	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,61	2,53
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,26	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hypokalaemia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	27	5
Percent_event	7,4%	3,0%
No. patients censored	339	162
% censored	92,6%	97,0%
HR	1,32	.
95% CI LL	0,50	.
95% CI UL	3,49	.
p-value log rank test	0,578	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,50
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,03	2,86

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hyponatraemia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	19	7
Percent_event	5,2%	4,2%
No. patients censored	347	160
% censored	94,8%	95,8%
HR	0,68	.
95% CI LL	0,28	.
95% CI UL	1,66	.
p-value log rank test	0,393	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,29	2,37
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT**  
**PFSFAS Safety Analysis Set**  
**SOC: Metabolism and nutrition disorders**

---

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hypophosphataemia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	24	6
Percent_event	6,6%	3,6%
No. patients censored	342	161
% censored	93,4%	96,4%
HR	0,96	.
95% CI LL	0,38	.
95% CI UL	2,40	.
p-value log rank test	0,922	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,63
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	225	66
Percent_event	61,5%	39,5%
No. patients censored	141	101
% censored	38,5%	60,5%
HR	0,90	.
95% CI LL	0,68	.
95% CI UL	1,20	.
p-value log rank test	0,479	.
median [months]	5,29	5,62
95% CI LL	4,07	3,02
95% CI UL	6,80	10,78
median follow-up time [months]	9,76	2,66
95% CI LL	8,34	2,37
95% CI UL	11,30	3,19

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Arthralgia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	81	18
Percent_event	22,1%	10,8%
No. patients censored	285	149
% censored	77,9%	89,2%
HR	1,01	.
95% CI LL	0,60	.
95% CI UL	1,71	.
p-value log rank test	0,971	.
median [months]	20,73	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,53
95% CI LL	7,13	2,33
95% CI UL	9,26	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Back pain</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	83	23
Percent_event	22,7%	13,8%
No. patients censored	283	144
% censored	77,3%	86,2%
HR	0,90	.
95% CI LL	0,55	.
95% CI UL	1,45	.
p-value log rank test	0,657	.
median [months]	22,37	24,77
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,80	2,63
95% CI LL	7,89	2,37
95% CI UL	9,49	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Bone pain</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	39	15
Percent_event	10,7%	9,0%
No. patients censored	327	152
% censored	89,3%	91,0%
HR	0,66	.
95% CI LL	0,36	.
95% CI UL	1,23	.
p-value log rank test	0,187	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,26	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Flank pain</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	15	3
Percent_event	4,1%	1,8%
No. patients censored	351	164
% censored	95,9%	98,2%
HR	1,26	.
95% CI LL	0,36	.
95% CI UL	4,46	.
p-value log rank test	0,719	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Muscle spasms</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	17	4
Percent_event	4,6%	2,4%
No. patients censored	349	163
% censored	95,4%	97,6%
HR	0,99	.
95% CI LL	0,33	.
95% CI UL	3,00	.
p-value log rank test	0,983	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,50
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,86

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Muscular weakness</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	20	3
Percent_event	5,5%	1,8%
No. patients censored	346	164
% censored	94,5%	98,2%
HR	2,60	.
95% CI LL	0,60	.
95% CI UL	11,27	.
p-value log rank test	0,186	.
median [months]	.	25,33
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,53
95% CI LL	7,20	2,33
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

PT: Musculoskeletal chest pain	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients	366	167
No. patients with event	10	7
Percent_event	2,7%	4,2%
No. patients censored	356	160
% censored	97,3%	95,8%
HR	0,39	.
95% CI LL	0,14	.
95% CI UL	1,06	.
p-value log rank test	0,055	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,66
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	8,87	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Myalgia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	14	1
Percent_event	3,8%	0,6%
No. patients censored	352	166
% censored	96,2%	99,4%
HR	3,88	.
95% CI LL	0,51	.
95% CI UL	29,84	.
p-value log rank test	0,160	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,90	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Neck pain</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	12	5
Percent_event	3,3%	3,0%
No. patients censored	354	162
% censored	96,7%	97,0%
HR	0,39	.
95% CI LL	0,13	.
95% CI UL	1,18	.
p-value log rank test	0,087	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,50
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,20	2,86

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Pain in extremity</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	32	10
Percent_event	8,7%	6,0%
No. patients censored	334	157
% censored	91,3%	94,0%
HR	0,80	.
95% CI LL	0,38	.
95% CI UL	1,66	.
p-value log rank test	0,542	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,50
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl  
cysts and polyps)**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
PT: any		
No. patients	366	167
No. patients with event	11	2
Percent_event	3,0%	1,2%
No. patients censored	355	165
% censored	97,0%	98,8%
HR	0,96	.
95% CI LL	0,21	.
95% CI UL	4,47	.
p-value log rank test	0,958	.
median [months]	23,29	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,53
95% CI LL	7,23	2,33
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	135	47
Percent_event	36,9%	28,1%
No. patients censored	231	120
% censored	63,1%	71,9%
HR	0,71	.
95% CI LL	0,51	.
95% CI UL	1,01	.
p-value log rank test	0,053	.
median [months]	20,04	10,48
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	9,23	2,76
95% CI LL	8,44	2,37
95% CI UL	10,15	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Dizziness</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	37	8
Percent_event	10,1%	4,8%
No. patients censored	329	159
% censored	89,9%	95,2%
HR	1,28	.
95% CI LL	0,59	.
95% CI UL	2,80	.
p-value log rank test	0,531	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,50
95% CI LL	7,23	2,30
95% CI UL	9,23	2,83

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Dysgeusia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	22	3
Percent_event	6,0%	1,8%
No. patients censored	344	164
% censored	94,0%	98,2%
HR	2,41	.
95% CI LL	0,72	.
95% CI UL	8,09	.
p-value log rank test	0,143	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Headache</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	22	4
Percent_event	6,0%	2,4%
No. patients censored	344	163
% censored	94,0%	97,6%
HR	1,29	.
95% CI LL	0,43	.
95% CI UL	3,86	.
p-value log rank test	0,648	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,20	2,33
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
PT: Peripheral sensory neuropathy		
No. patients	366	167
No. patients with event	14	4
Percent_event	3,8%	2,4%
No. patients censored	352	163
% censored	96,2%	97,6%
HR	0,83	.
95% CI LL	0,26	.
95% CI UL	2,62	.
p-value log rank test	0,749	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,63
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Spinal cord compression</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	3	10
Percent_event	0,8%	6,0%
No. patients censored	363	157
% censored	99,2%	94,0%
HR	0,06	.
95% CI LL	0,01	.
95% CI UL	0,22	.
p-value log rank test	0,000	.
median [months]	.	25,33
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Psychiatric disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	53	18
Percent_event	14,5%	10,8%
No. patients censored	313	149
% censored	85,5%	89,2%
HR	0,69	.
95% CI LL	0,40	.
95% CI UL	1,20	.
p-value log rank test	0,183	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,61	2,50
95% CI LL	7,82	2,33
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Psychiatric disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Anxiety</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	11	5
Percent_event	3,0%	3,0%
No. patients censored	355	162
% censored	97,0%	97,0%
HR	0,49	.
95% CI LL	0,16	.
95% CI UL	1,46	.
p-value log rank test	0,193	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Psychiatric disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Confusional state</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	10	5
Percent_event	2,7%	3,0%
No. patients censored	356	162
% censored	97,3%	97,0%
HR	0,40	.
95% CI LL	0,13	.
95% CI UL	1,23	.
p-value log rank test	0,100	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Psychiatric disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Depression</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	10	1
Percent_event	2,7%	0,6%
No. patients censored	356	166
% censored	97,3%	99,4%
HR	2,21	.
95% CI LL	0,28	.
95% CI UL	17,76	.
p-value log rank test	0,443	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Psychiatric disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Insomnia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	19	8
Percent_event	5,2%	4,8%
No. patients censored	347	159
% censored	94,8%	95,2%
HR	0,52	.
95% CI LL	0,22	.
95% CI UL	1,25	.
p-value log rank test	0,139	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,53
95% CI LL	7,23	2,33
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Renal and urinary disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	70	24
Percent_event	19,1%	14,4%
No. patients censored	296	143
% censored	80,9%	85,6%
HR	0,77	.
95% CI LL	0,48	.
95% CI UL	1,23	.
p-value log rank test	0,272	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,61	2,53
95% CI LL	7,82	2,37
95% CI UL	9,23	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Renal and urinary disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Dysuria</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	10	2
Percent_event	2,7%	1,2%
No. patients censored	356	165
% censored	97,3%	98,8%
HR	1,21	.
95% CI LL	0,25	.
95% CI UL	5,72	.
p-value log rank test	0,812	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Renal and urinary disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Haematuria</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	29	9
Percent_event	7,9%	5,4%
No. patients censored	337	158
% censored	92,1%	94,6%
HR	0,78	.
95% CI LL	0,36	.
95% CI UL	1,69	.
p-value log rank test	0,534	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	8,97	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Renal and urinary disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Urinary retention</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	10	2
Percent_event	2,7%	1,2%
No. patients censored	356	165
% censored	97,3%	98,8%
HR	1,36	.
95% CI LL	0,29	.
95% CI UL	6,38	.
p-value log rank test	0,696	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,50
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Reproductive system and breast disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	13	0
Percent_event	3,6%	0,0%
No. patients censored	353	167
% censored	96,4%	100,0%
HR	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
p-value log rank test	0,059	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	100	33
Percent_event	27,3%	19,8%
No. patients censored	266	134
% censored	72,7%	80,2%
HR	0,79	.
95% CI LL	0,53	.
95% CI UL	1,18	.
p-value log rank test	0,249	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,87	2,76
95% CI LL	8,18	2,37
95% CI UL	9,69	3,15

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Cough</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	28	9
Percent_event	7,7%	5,4%
No. patients censored	338	158
% censored	92,3%	94,6%
HR	0,78	.
95% CI LL	0,36	.
95% CI UL	1,68	.
p-value log rank test	0,518	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,13	2,33
95% CI UL	8,90	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Dyspnoea</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	37	18
Percent_event	10,1%	10,8%
No. patients censored	329	149
% censored	89,9%	89,2%
HR	0,54	.
95% CI LL	0,30	.
95% CI UL	0,96	.
p-value log rank test	0,035	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,69
95% CI LL	7,85	2,37
95% CI UL	9,26	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	48	9
Percent_event	13,1%	5,4%
No. patients censored	318	158
% censored	86,9%	94,6%
HR	1,24	.
95% CI LL	0,60	.
95% CI UL	2,57	.
p-value log rank test	0,559	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,50
95% CI LL	7,23	2,33
95% CI UL	9,07	2,86

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Vascular disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	63	20
Percent_event	17,2%	12,0%
No. patients censored	303	147
% censored	82,8%	88,0%
HR	0,81	.
95% CI LL	0,48	.
95% CI UL	1,36	.
p-value log rank test	0,418	.
median [months]	22,47	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,34	2,53
95% CI LL	7,13	2,37
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Vascular disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hot flush</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	16	8
Percent_event	4,4%	4,8%
No. patients censored	350	159
% censored	95,6%	95,2%
HR	0,57	.
95% CI LL	0,24	.
95% CI UL	1,37	.
p-value log rank test	0,201	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,28	2,50
95% CI LL	7,13	2,30
95% CI UL	8,80	2,83

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Vascular disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hypertension</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	22	7
Percent_event	6,0%	4,2%
No. patients censored	344	160
% censored	94,0%	95,8%
HR	0,76	.
95% CI LL	0,31	.
95% CI UL	1,83	.
p-value log rank test	0,537	.
median [months]	23,62	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Vascular disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hypotension</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	13	3
Percent_event	3,6%	1,8%
No. patients censored	353	164
% censored	96,4%	98,2%
HR	1,10	.
95% CI LL	0,31	.
95% CI UL	3,95	.
p-value log rank test	0,884	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.6.4.2: Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )****Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
PT: any		
No. patients	366	167
No. patients with event	193	65
Percent_event	52,7%	38,9%
No. patients censored	173	102
% censored	47,3%	61,1%
HR	0,75	.
95% CI LL	0,56	.
95% CI UL	1,00	.
p-value log rank test	0,050	.
median [months]	7,98	5,59
95% CI LL	6,57	3,94
95% CI UL	11,17	10,48
median follow-up time	11,53	3,68
[months]		
95% CI LL	10,15	2,63
95% CI UL	13,01	4,14

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	91	10
Percent_event	24,9%	6,0%
No. patients censored	275	157
% censored	75,1%	94,0%
HR	2,22	.
95% CI LL	1,14	.
95% CI UL	4,30	.
p-value log rank test	0,015	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	9,30	2,53
95% CI LL	8,77	2,33
95% CI UL	10,78	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Anaemia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	48	6
Percent_event	13,1%	3,6%
No. patients censored	318	161
% censored	86,9%	96,4%
HR	1,58	.
95% CI LL	0,66	.
95% CI UL	3,75	.
p-value log rank test	0,298	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,87	2,50
95% CI LL	8,28	2,33
95% CI UL	9,86	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Lymphopenia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	26	1
Percent_event	7,1%	0,6%
No. patients censored	340	166
% censored	92,9%	99,4%
HR	7,82	.
95% CI LL	1,05	.
95% CI UL	58,03	.
p-value log rank test	0,017	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Neutropenia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	11	1
Percent_event	3,0%	0,6%
No. patients censored	355	166
% censored	97,0%	99,4%
HR	2,90	.
95% CI LL	0,37	.
95% CI UL	22,92	.
p-value log rank test	0,291	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,63
95% CI LL	7,20	2,33
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Thrombocytopenia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	30	2
Percent_event	8,2%	1,2%
No. patients censored	336	165
% censored	91,8%	98,8%
HR	3,15	.
95% CI LL	0,74	.
95% CI UL	13,42	.
p-value log rank test	0,101	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,80	2,63
95% CI LL	8,28	2,33
95% CI UL	9,69	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	18	6
Percent_event	4,9%	3,6%
No. patients censored	348	161
% censored	95,1%	96,4%
HR	0,54	.
95% CI LL	0,20	.
95% CI UL	1,43	.
p-value log rank test	0,207	.
median [months]	25,13	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	32	7
Percent_event	8,7%	4,2%
No. patients censored	334	160
% censored	91,3%	95,8%
HR	1,06	.
95% CI LL	0,46	.
95% CI UL	2,44	.
p-value log rank test	0,895	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,63
95% CI LL	7,85	2,37
95% CI UL	9,30	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Fatigue</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	20	1
Percent_event	5,5%	0,6%
No. patients censored	346	166
% censored	94,5%	99,4%
HR	4,83	.
95% CI LL	0,64	.
95% CI UL	36,49	.
p-value log rank test	0,092	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,53
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Infections and infestations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	44	8
Percent_event	12,0%	4,8%
No. patients censored	322	159
% censored	88,0%	95,2%
HR	1,15	.
95% CI LL	0,53	.
95% CI UL	2,48	.
p-value log rank test	0,728	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,63
95% CI LL	7,36	2,37
95% CI UL	9,23	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Infections and infestations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Urinary tract infection</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	16	1
Percent_event	4,4%	0,6%
No. patients censored	350	166
% censored	95,6%	99,4%
HR	3,95	.
95% CI LL	0,52	.
95% CI UL	30,23	.
p-value log rank test	0,153	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,63
95% CI LL	7,23	2,37
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Investigations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	11	4
Percent_event	3,0%	2,4%
No. patients censored	355	163
% censored	97,0%	97,6%
HR	0,84	.
95% CI LL	0,26	.
95% CI UL	2,70	.
p-value log rank test	0,771	.
median [months]	.	20,83
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	22	8
Percent_event	6,0%	4,8%
No. patients censored	344	159
% censored	94,0%	95,2%
HR	0,61	.
95% CI LL	0,26	.
95% CI UL	1,41	.
p-value log rank test	0,241	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,63
95% CI LL	7,36	2,37
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	32	11
Percent_event	8,7%	6,6%
No. patients censored	334	156
% censored	91,3%	93,4%
HR	0,72	.
95% CI LL	0,34	.
95% CI UL	1,51	.
p-value log rank test	0,381	.
median [months]	22,47	24,77
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,63
95% CI LL	7,36	2,37
95% CI UL	9,26	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Back pain</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	11	5
Percent_event	3,0%	3,0%
No. patients censored	355	162
% censored	97,0%	97,0%
HR	0,64	.
95% CI LL	0,20	.
95% CI UL	2,12	.
p-value log rank test	0,465	.
median [months]	22,47	24,77
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,63
95% CI LL	7,23	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	22	14
Percent_event	6,0%	8,4%
No. patients censored	344	153
% censored	94,0%	91,6%
HR	0,29	.
95% CI LL	0,14	.
95% CI UL	0,59	.
p-value log rank test	0,000	.
median [months]	.	25,33
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,66
95% CI LL	7,85	2,37
95% CI UL	9,26	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Spinal cord compression</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	3	10
Percent_event	0,8%	6,0%
No. patients censored	363	157
% censored	99,2%	94,0%
HR	0,06	.
95% CI LL	0,01	.
95% CI UL	0,22	.
p-value log rank test	0,000	.
median [months]	.	25,33
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Renal and urinary disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	19	5
Percent_event	5,2%	3,0%
No. patients censored	347	162
% censored	94,8%	97,0%
HR	0,74	.
95% CI LL	0,27	.
95% CI UL	2,03	.
p-value log rank test	0,553	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,61	2,53
95% CI LL	7,36	2,37
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	14	7
Percent_event	3,8%	4,2%
No. patients censored	352	160
% censored	96,2%	95,8%
HR	0,55	.
95% CI LL	0,22	.
95% CI UL	1,41	.
p-value log rank test	0,207	.
median [months]	25,13	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,20	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Vascular disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	23	5
Percent_event	6,3%	3,0%
No. patients censored	343	162
% censored	93,7%	97,0%
HR	1,05	.
95% CI LL	0,39	.
95% CI UL	2,81	.
p-value log rank test	0,928	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first AE (CTCAE grade 3-5) by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Vascular disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Hypertension</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	13	2
Percent_event	3,6%	1,2%
No. patients censored	353	165
% censored	96,4%	98,8%
HR	1,38	.
95% CI LL	0,30	.
95% CI UL	6,29	.
p-value log rank test	0,679	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,31	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	8,94	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Anhang 4-G.6.4.3: Schwerwiegende UE****Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: any**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	139	49
Percent_event	38,0%	29,3%
No. patients censored	227	118
% censored	62,0%	70,7%
HR	0,64	.
95% CI LL	0,45	.
95% CI UL	0,89	.
p-value log rank test	0,008	.
median [months]	16,53	13,34
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	10,15	2,99
95% CI LL	9,03	2,50
95% CI UL	11,40	3,94

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	18	1
Percent_event	4,9%	0,6%
No. patients censored	348	166
% censored	95,1%	99,4%
HR	4,12	.
95% CI LL	0,54	.
95% CI UL	31,48	.
p-value log rank test	0,139	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,53
95% CI LL	7,36	2,33
95% CI UL	9,26	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Anaemia</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	10	1
Percent_event	2,7%	0,6%
No. patients censored	356	166
% censored	97,3%	99,4%
HR	2,24	.
95% CI LL	0,28	.
95% CI UL	18,04	.
p-value log rank test	0,436	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,53
95% CI LL	7,23	2,33
95% CI UL	9,07	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Gastrointestinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	19	8
Percent_event	5,2%	4,8%
No. patients censored	347	159
% censored	94,8%	95,2%
HR	0,43	.
95% CI LL	0,18	.
95% CI UL	1,04	.
p-value log rank test	0,055	.
median [months]	25,13	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,48	2,63
95% CI LL	7,23	2,37
95% CI UL	9,07	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: General disorders and administration site conditions**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	18	5
Percent_event	4,9%	3,0%
No. patients censored	348	162
% censored	95,1%	97,0%
HR	0,79	.
95% CI LL	0,28	.
95% CI UL	2,17	.
p-value log rank test	0,642	.
median [months]	23,59	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,63
95% CI LL	7,82	2,37
95% CI UL	9,26	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Infections and infestations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	41	9
Percent_event	11,2%	5,4%
No. patients censored	325	158
% censored	88,8%	94,6%
HR	0,92	.
95% CI LL	0,44	.
95% CI UL	1,94	.
p-value log rank test	0,831	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,77	2,63
95% CI LL	7,29	2,33
95% CI UL	9,23	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Infections and infestations**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Urinary tract infection</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	12	1
Percent_event	3,3%	0,6%
No. patients censored	354	166
% censored	96,7%	99,4%
HR	2,90	.
95% CI LL	0,37	.
95% CI UL	22,71	.
p-value log rank test	0,288	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	11	4
Percent_event	3,0%	2,4%
No. patients censored	355	163
% censored	97,0%	97,6%
HR	0,60	.
95% CI LL	0,18	.
95% CI UL	1,98	.
p-value log rank test	0,400	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,53
95% CI LL	7,20	2,33
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	16	4
Percent_event	4,4%	2,4%
No. patients censored	350	163
% censored	95,6%	97,6%
HR	0,82	.
95% CI LL	0,26	.
95% CI UL	2,57	.
p-value log rank test	0,739	.
median [months]	22,47	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,53
95% CI LL	7,16	2,33
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	27	14
Percent_event	7,4%	8,4%
No. patients censored	339	153
% censored	92,6%	91,6%
HR	0,34	.
95% CI LL	0,17	.
95% CI UL	0,67	.
p-value log rank test	0,001	.
median [months]	.	25,33
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,80	2,66
95% CI LL	7,85	2,37
95% CI UL	9,30	3,02

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Nervous system disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: Spinal cord compression</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	3	10
Percent_event	0,8%	6,0%
No. patients censored	363	157
% censored	99,2%	94,0%
HR	0,06	.
95% CI LL	0,01	.
95% CI UL	0,22	.
p-value log rank test	0,000	.
median [months]	.	25,33
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,38	2,63
95% CI LL	7,16	2,37
95% CI UL	8,97	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Renal and urinary disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	13	6
Percent_event	3,6%	3,6%
No. patients censored	353	161
% censored	96,4%	96,4%
HR	0,54	.
95% CI LL	0,20	.
95% CI UL	1,47	.
p-value log rank test	0,219	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,44	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,03	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

**Safety - Time to first SAE by SOC & PT****PFSFAS Safety Analysis Set****SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
<b>PT: any</b>		
No. patients	366	167
No. patients with event	14	5
Percent_event	3,8%	3,0%
No. patients censored	352	162
% censored	96,2%	97,0%
HR	0,76	.
95% CI LL	0,27	.
95% CI UL	2,17	.
p-value log rank test	0,613	.
median [months]	.	.
95% CI LL	.	.
95% CI UL	.	.
median follow-up time [months]	8,57	2,63
95% CI LL	7,20	2,37
95% CI UL	9,20	2,99

Data cut-off: 28-Jun-2021

Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems.

Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death

Empty cell = not estimable

#### Anhang 4-G.6.4.4: Therapieabbruch beider Komponenten ((<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan und BSC/BSoC) aufgrund UE

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC  
& PT  
SOC: any**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	13	3,6%	14	8,4%

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	10	2,7%	.	.
	Anaemia	4	1,1%	.	.
	Leukopenia	1	0,3%	.	.
	Pancytopenia	2	0,5%	.	.
	Thrombocytopenia	3	0,8%	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: Gastrointestinal disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	1	0,3%	1	0,6%
	Dry mouth	1	0,3%	.	.
	Nausea	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: General disorders and administration site conditions**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	.	.	2	1,2%
	General physical health deterioration	.	.	1	0,6%
	Pain	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: Hepatobiliary disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	.	.	1	0,6%
	Hepatic cytolysis	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: Infections and infestations**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	.	.	1	0,6%
	Pneumonia	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: Investigations**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	.	.	1	0,6%
	Blood creatinine increased	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	.	.	1	0,6%
	Hypophosphataemia	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	.	.	2	1,2%
	Back pain	.	.	1	0,6%
	Bone pain	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: Nervous system disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	.	.	5	3,0%
	Cauda equina syndrome	.	.	1	0,6%
	Spinal cord compression	.	.	3	1,8%
	Spinal cord disorder	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC & PT****SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	1	0,3%	2	1,2%
	Dyspnoea	1	0,3%	2	1,2%

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (both components) by SOC &****PT****SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	1	0,3%	.	.
	Skin ulcer	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

### Anhang 4-G.6.4.5: Therapieabbruch entweder von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan oder BSC/BSoC aufgrund UE

AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by

SOC & PT

SOC: any

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	65	17,8%	14	8,4%

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Blood and lymphatic system disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	26	7,1%	.	.
	Anaemia	11	3,0%	.	.
	Leukopenia	3	0,8%	.	.
	Lymphopenia	1	0,3%	.	.
	Neutropenia	2	0,5%	.	.
	Pancytopenia	3	0,8%	.	.
	Thrombocytopenia	10	2,7%	.	.
	Thrombotic thrombocytopenic purpura	2	0,5%	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Cardiac disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	1	0,3%	.	.
	Myocardial infarction	1	0,3%	.	.
	Ventricular tachycardia	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC  
& PT**

**SOC: Ear and labyrinth disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	1	0,3%	.	.
	Deafness	1	0,3%	.	.
	Vertigo	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Endocrine disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	2	0,5%	.	.
	Adrenal insufficiency	2	0,5%	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC &****PT****SOC: Eye disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	2	0,5%	.	.
	Eye swelling	1	0,3%	.	.
	Vision blurred	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Gastrointestinal disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	6	1,6%	1	0,6%
	Diarrhoea	1	0,3%	.	.
	Dry mouth	1	0,3%	.	.
	Dyspepsia	1	0,3%	.	.
	Gastric haemorrhage	1	0,3%	.	.
	Nausea	.	.	1	0,6%
	Rectal haemorrhage	1	0,3%	.	.
	Vomiting	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: General disorders and administration site conditions**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	9	2,5%	2	1,2%
	Asthenia	1	0,3%	.	.
	Disease progression	1	0,3%	.	.
	Fatigue	6	1,6%	.	.
	General physical health deterioration	.	.	1	0,6%
	Oedema peripheral	2	0,5%	.	.
	Pain	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Hepatobiliary disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	2	0,5%	1	0,6%
	Acute hepatic failure	1	0,3%	.	.
	Cholestasis	1	0,3%	.	.
	Hepatic cytolysis	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Infections and infestations**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	5	1,4%	1	0,6%
	Pneumonia	2	0,5%	1	0,6%
	Sepsis	1	0,3%	.	.
	Urinary tract infection	1	0,3%	.	.
	Wound infection	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Injury, poisoning and procedural complications**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	1	0,3%	.	.
	Subdural haematoma	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Investigations**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	5	1,4%	1	0,6%
	Alanine aminotransferase increased	1	0,3%	.	.
	Aspartate aminotransferase increased	1	0,3%	.	.
	Blood alkaline phosphatase increased	1	0,3%	.	.
	Blood creatinine increased	.	.	1	0,6%
	Gamma-glutamyltransferase increased	1	0,3%	.	.
	Weight decreased	2	0,5%	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Metabolism and nutrition disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	5	1,4%	1	0,6%
	Decreased appetite	2	0,5%	.	.
	Failure to thrive	1	0,3%	.	.
	Hypocalcaemia	1	0,3%	.	.
	Hypophosphataemia	.	.	1	0,6%
	Tumour lysis syndrome	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	6	1,6%	2	1,2%
	Arthralgia	2	0,5%	.	.
	Back pain	1	0,3%	1	0,6%
	Bone pain	.	.	1	0,6%
	Neck pain	1	0,3%	.	.
	Osteonecrosis	1	0,3%	.	.
	Osteonecrosis of jaw	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Nervous system disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	5	1,4%	5	3,0%
	Cauda equina syndrome	.	.	1	0,6%
	Cerebral haemorrhage	1	0,3%	.	.
	Headache	2	0,5%	.	.
	Hypoglossal nerve paralysis	1	0,3%	.	.
	Ischaemic stroke	1	0,3%	.	.
	Spinal cord compression	.	.	3	1,8%
	Spinal cord disorder	.	.	1	0,6%

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by  
SOC & PT**

**SOC: Psychiatric disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	1	0,3%	.	.
	Delirium	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC  
& PT**

**SOC: Renal and urinary disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	1	0,3%	.	.
	Haematuria	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC & PT****SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	4	1,1%	2	1,2%
	Dyspnoea	2	0,5%	2	1,2%
	Haemoptysis	1	0,3%	.	.
	Oropharyngeal pain	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

**AE leading to treatment discontinuation (at least one component) by SOC  
& PT**

**SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders**

		Actual Treatment			
		Lu-PSMA-617+BSC/BSoC		BSC/BSoC only	
		N	%	N	%
PT	any	1	0,3%	.	.
	Skin ulcer	1	0,3%	.	.

Data cut-off: 28-Jun-2021

**Anhang 4-G.7: Anzahl Zensierungen zu Tag 1**

Vision Endpunkt	Anzahl (Anteil) Patienten mit Zensierung zu Tag 1	
	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
<b>Anzahl Patienten</b>	<b>385</b>	<b>196</b>
<b>Gesamtüberleben</b>	0 (0%)	1 (1%)
<b>Radiographisches progressionsfreies Überleben</b>	8 (2%)	47 (24%)
<b>Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis</b>		
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (inkl. Tod)	0 (0%)	2 (1%)
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (exkl. Tod)	2 (1%)	6 (3%)
<b>Anzahl Patienten</b>	<b>325</b>	<b>126</b>
<b>Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF</b>		
Stärkster Schmerz	0 (0%)	1 (1%)
Schmerzintensität	0 (0%)	1 (1%)
Beeinträchtigung durch Schmerz	0 (0%)	1 (1%)
<b>Anzahl Patienten</b>	<b>321</b>	<b>125</b>
<b>Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P</b>		
Ich habe Schmerzen	0 (0%)	0 (0%)
<b>Anzahl Patienten</b>	<b>385</b>	<b>196</b>
<b>Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums</b>		

Vision Endpunkt	Anzahl (Anteil) Patienten mit Zensierung zu Tag 1	
	( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums	0 (0%)	2 (1%)
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums ohne klinische Progression oder Tod	2 (1%)	6 (3%)
<b>Anzahl Patienten</b>	<b>322</b>	<b>125</b>
<b>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS</b>		
EQ-5D VAS	0 (0%)	1 (1%)
<b>Anzahl Patienten</b>	<b>321</b>	<b>125</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P</b>		
FACT-G	0 (0%)	1 (1%)
TOI	0 (0%)	1 (1%)
FACT-P	0 (0%)	1 (1%)
PWB	0 (0%)	1 (1%)
SFWB	0 (0%)	1 (1%)
EWB	0 (0%)	1 (1%)
FWB	0 (0%)	1 (1%)
PCS	0 (0%)	1 (1%)
FAPSI-8	0 (0%)	1 (1%)
<b>Anzahl Patienten</b>	<b>366</b>	<b>167</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>

**Anhang 4-G.8: Begleitmedikation in der Studie VISION (PFS-FAS)**

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
Number of patients with at least one concomitant medication	369 (95.8)	164 (83.7)	533 (91.7)
ACE INHIBITORS AND CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
AMLODIPINE BESILATE;BENAZEPRIL HYDROCHLORIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
TRANDOLAPRIL;VERAPAMIL HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
AMLODIPINE BESILATE;PERINDOPRIL ARGININE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ACE INHIBITORS AND DIURETICS	5 (1.3)	4 (2.0)	9 (1.5)
HYDROCHLOROTHIAZIDE;LISINOPRIL	3 (0.8)	4 (2.0)	7 (1.2)
BENAZEPRIL;HYDROCHLOROTHIAZIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
INDAPAMIDE;PERINDOPRIL ERBUMINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ACE INHIBITORS, PLAIN	63 (16.4)	24 (12.2)	87 (15.0)
LISINOPRIL	32 (8.3)	13 (6.6)	45 (7.7)
RAMIPRIL	16 (4.2)	3 (1.5)	19 (3.3)
PERINDOPRIL	5 (1.3)	2 (1.0)	7 (1.2)
BENAZEPRIL HYDROCHLORIDE	3 (0.8)	0	3 (0.5)
BENAZEPRIL	2 (0.5)	0	2 (0.3)
ENALAPRIL	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
ACE INHIBITORS, PLAIN (Continued)			
ENALAPRIL MALEATE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
PERINDOPRIL ERBUMINE	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
QUINAPRIL	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
TRANDOLAPRIL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FOSINOPRIL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ACETIC ACID DERIVATIVES AND RELATED SUBSTANCES			
DICLOFENAC	5 (1.3)	3 (1.5)	8 (1.4)
DICLOFENAC SODIUM	5 (1.3)	3 (1.5)	8 (1.4)
KETOROLAC	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DICLOFENAC;MISOPROSTOL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ETODOLAC	0	1 (0.5)	1 (0.2)
INDOMETACIN	0	1 (0.5)	1 (0.2)
KETOROLAC TROMETHAMINE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ADRENERGIC AND DOPAMINERGIC AGENTS			
MIDODRINE	7 (1.8)	1 (0.5)	8 (1.4)
	3 (0.8)	0	3 (0.5)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
ADRENERGIC AND DOPAMINERGIC AGENTS (Continued)			
EPHEDRINE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
NOREPINEPHRINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
NOREPINEPHRINE BITARTRATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PHENYLEPHRINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH CORTICOSTEROIDS OR OTHER DRUGS, EXCL. ANTICHOLINERGICS			
BUDESONIDE;FORMOTEROL FUMARATE	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
FLUTICASONE PROPIONATE;SALMETEROL XINAFOATE	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)
BUDESONIDE;FORMOTEROL	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
FLUTICASONE FUROATE;VILANTEROL TRIFENATATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FLUTICASONE;SALMETEROL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FORMOTEROL;MOMETASONE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BECLOMETASONE;FORMOTEROL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
FLUTICASONE PROPIONATE;SALMETEROL	0	1 (0.5)	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
ADRENERGICS IN COMBINATIONS WITH ANTICHOLINERGICS INCL. TRIPLE COMBINATIONS WITH CORTICOSTEROIDS	9 (2.3)	2 (1.0)	11 (1.9)
IPRATROPIUM BROMIDE;SALBUTAMOL SULFATE	5 (1.3)	2 (1.0)	7 (1.2)
OLODATEROL HYDROCHLORIDE;TIOTROPIUM BROMIDE MONOHYDRATE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
FENOTEROL HYDROBROMIDE;IPRATROPIUM BROMIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FLUTICASONE FUROATE;UMECLIDINIUM BROMIDE;VILANTEROL TRIFENATATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
GLYCOPYRRONIUM BROMIDE;INDACATEROL MALEATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
UMECLIDINIUM BROMIDE;VILANTEROL TRIFENATATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
AGENTS FOR DERMATITIS, EXCLUDING CORTICOSTEROIDS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TACROLIMUS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ALDOSTERONE ANTAGONISTS	3 (0.8)	4 (2.0)	7 (1.2)
SPIRONOLACTONE	3 (0.8)	4 (2.0)	7 (1.2)
ALPHA AND BETA BLOCKING AGENTS	20 (5.2)	7 (3.6)	27 (4.6)
CARVEDILOL	16 (4.2)	7 (3.6)	23 (4.0)
LABETALOL	4 (1.0)	0	4 (0.7)
LABETALOL HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	55 (14.3)	33 (16.8)	88 (15.1)
TAMSULOSIN	27 (7.0)	10 (5.1)	37 (6.4)
TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	26 (6.8)	13 (6.6)	39 (6.7)
ALFUZOSIN	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
DOXAZOSIN MESILATE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
ALFUZOSIN HYDROCHLORIDE	0	2 (1.0)	2 (0.3)
DOXAZOSIN	0	1 (0.5)	1 (0.2)
SILODOSIN	0	3 (1.5)	3 (0.5)
SOLIFENACIN;TAMSULOSIN	0	1 (0.5)	1 (0.2)
TERAZOSIN	0	1 (0.5)	1 (0.2)
TERAZOSIN HYDROCHLORIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
URAPIDIL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
AMIDES	23 (6.0)	12 (6.1)	35 (6.0)
LIDOCAINE	19 (4.9)	10 (5.1)	29 (5.0)
LIDOCAINE;PRILOCAINE	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
AMIDES (Continued)			
BUPIVACAINE;EPINEPHRINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
EPINEPHRINE;LIDOCAINE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
BUPIVACAINE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ROPIVACAINE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
AMINO ACIDS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TRANEXAMIC ACID	1 (0.3)	0	1 (0.2)
AMINO ACIDS AND DERIVATIVES	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
LEVOGLUTAMIDE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
LEVOCARNITINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
AMINO ACIDS, INCL. COMBINATIONS WITH POLYPEPTIDES	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ARGININE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
AMINOALKYL ETHERS	20 (5.2)	2 (1.0)	22 (3.8)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	11 (2.9)	1 (0.5)	12 (2.1)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
AMINOALKYL ETHERS (Continued)			
DIPHENHYDRAMINE	9 (2.3)	1 (0.5)	10 (1.7)
AMINOSALICYLIC ACID AND SIMILAR AGENTS			
MESALAZINE	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
BALSALAZIDE SODIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SULFASALAZINE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ANESTHETICS FOR TOPICAL USE			
LIDOCAINE;PRILOCAINE	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
PRAMOCAINE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS (ARBS) AND CALCIUM CHANNEL BLOCKERS			
AMLODIPINE BESILATE;VALSARTAN	2 (0.5)	0	2 (0.3)
	2 (0.5)	0	2 (0.3)
ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS (ARBS) AND DIURETICS			
HYDROCHLOROTHIAZIDE;IRBESARTAN	11 (2.9)	2 (1.0)	13 (2.2)
	3 (0.8)	0	3 (0.5)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS (ARBS) AND DIURETICS (Continued)			
HYDROCHLOROTHIAZIDE;LOSARTAN POTASSIUM	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
HYDROCHLOROTHIAZIDE;VALSARTAN	2 (0.5)	0	2 (0.3)
CANDESARTAN CILEXETIL;HYDROCHLOROTHIAZIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CANDESARTAN;HYDROCHLOROTHIAZIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
HYDROCHLOROTHIAZIDE;LOSARTAN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
HYDROCHLOROTHIAZIDE;OLMESARTAN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS (ARBS), PLAIN			
LOSARTAN	40 (10.4)	16 (8.2)	56 (9.6)
LOSARTAN	17 (4.4)	9 (4.6)	26 (4.5)
CANDESARTAN	8 (2.1)	0	8 (1.4)
LOSARTAN POTASSIUM	6 (1.6)	2 (1.0)	8 (1.4)
VALSARTAN	5 (1.3)	1 (0.5)	6 (1.0)
TELMISARTAN	2 (0.5)	0	2 (0.3)
IRBESARTAN	1 (0.3)	3 (1.5)	4 (0.7)
OLMESARTAN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OLMESARTAN MEDOXOMIL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CANDESARTAN CILEXETIL	0	1 (0.5)	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
ANILIDES	157 (40.8)	76 (38.8)	233 (40.1)
PARACETAMOL	150 (39.0)	74 (37.8)	224 (38.6)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE;PARACETAMOL	3 (0.8)	0	3 (0.5)
ACETYLSALICYLIC ACID;CAFFEINE;PARACETAMOL	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
CHLORPHENAMINE MALEATE;PARACETAMOL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE;PARACETAMOL;PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DIPHENHYDRAMINE;PARACETAMOL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BUTALBITAL;CAFFEINE;PARACETAMOL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE;DOXYLAMINE SUCCINATE;EPHEDRINE SULFATE;ETHANOL;PARACETAMOL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE;GUAIFENESIN;PARACETAMOL;PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ANTACIDS WITH ANTIFLATULENTS	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
ANTACIDS WITH ANTIFLATULENTS (Continued)			
ALUMINIUM HYDROXIDE;MAGNESIUM HYDROXIDE;SIMETICONE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ANTI-ANDROGENS			
ENZALUTAMIDE	105 (27.3)	71 (36.2)	176 (30.3)
BICALUTAMIDE	12 (3.1)	8 (4.1)	20 (3.4)
APALUTAMIDE	8 (2.1)	0	8 (1.4)
DAROLUTAMIDE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
ANTIALLERGIC AGENTS, EXCL. CORTICOSTEROIDS			
AZELASTINE	4 (1.0)	0	4 (0.7)
AZELASTINE HYDROCHLORIDE	3 (0.8)	0	3 (0.5)
ANTIANDROGENS, PLAIN			
CYPROTERONE	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
CYPROTERONE ACETATE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
	0	2 (1.0)	2 (0.3)
ANTIARRHYTHMICS, CLASS IC	3 (0.8)	0	3 (0.5)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
ANTIARRHYTHMICS, CLASS IC (Continued)			
FLECAINIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
PROPAFENONE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ANTIARRHYTHMICS, CLASS III			
AMIODARONE	3 (0.8)	4 (2.0)	7 (1.2)
AMIODARONE HYDROCHLORIDE	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)
	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ANTIBIOTICS			
NYSTATIN	5 (1.3)	2 (1.0)	7 (1.2)
CHLORAMPHENICOL	4 (1.0)	2 (1.0)	6 (1.0)
	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ANTICHOLINERGICS			
TIOTROPIUM	9 (2.3)	3 (1.5)	12 (2.1)
ATROPINE	3 (0.8)	0	3 (0.5)
TIOTROPIUM BROMIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
CYCLOPENTOLATE HYDROCHLORIDE	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
IPRATROPIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
ANTICHOLINERGICS (Continued)			
IPRATROPIUM BROMIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
UMECLIDINIUM BROMIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ACLIDINIUM BROMIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ANTICHOLINESTERASES			
DONEPEZIL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
NEOSTIGMINE METILSULFATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ANTICORTICOSTEROIDS			
KETOCONAZOLE	1 (0.3)	4 (2.0)	5 (0.9)
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS			
PROBIOTICS NOS	14 (3.6)	7 (3.6)	21 (3.6)
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	5 (1.3)	3 (1.5)	8 (1.4)
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS	2 (0.5)	0	2 (0.3)
LACTOBACILLUS NOS	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
LACTOBACILLUS NOS	2 (0.5)	0	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS (Continued)			
BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM;BIFIDOBACTERIUM LACTIS;LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS;LACTOBACILLUS BREVIS;LACTOBACILLUS BULGARICUS;LACTOBACILLUS CASEI;LACTOBACILLUS PARACASEI;LACTOBACILLUS PLANTARUM;LACTOBACILLUS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BIFIDOBACTERIUM BREVE;BIFIDOBACTERIUM LONGUM;LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS;LACTOBACILLUS CASEI;LACTOBACILLUS HELVETICUS;LACTOBACILLUS PLANTARUM;LACTOBACILLUS RHAMNOSUS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BIFIDOBACTERIUM INFANTIS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BACILLUS COAGULANS;CALCIUM CARBONATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
COLOSTRUM	0	1 (0.5)	1 (0.2)
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS;LACTOBACILLUS RHAMNOSUS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ANTIDOTES			
SUGAMMADEX	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
GLUTATHIONE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
NALOXONE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
NALOXONE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
ANTIFUNGALS FOR SYSTEMIC USE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TERBINAFINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ANTIINFECTIVES	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
OFLOXACIN	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	11 (2.9)	2 (1.0)	13 (2.2)
NYSTATIN	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
CHLORHEXIDINE GLUCONATE	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
AMPHOTERICIN B	2 (0.5)	0	2 (0.3)
CHLORHEXIDINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
POVIDONE-IODINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ANTIINFECTIVES FOR TREATMENT OF ACNE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CLINDAMYCIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ANTIINFLAMMATORY AGENTS, NON-STEROIDS	3 (0.8)	0	3 (0.5)
BROMFENAC SODIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FLURBIPROFEN SODIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
ANTIINFLAMMATORY AGENTS, NON-STEROIDS (Continued)			
INDOMETACIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
KETOROLAC	1 (0.3)	0	1 (0.2)
KETOROLAC TROMETHAMINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ANTIINFLAMMATORY PREPARATIONS, NON-STEROIDS FOR TOPICAL USE			
DICLOFENAC	10 (2.6)	4 (2.0)	14 (2.4)
DICLOFENAC SODIUM	9 (2.3)	3 (1.5)	12 (2.1)
NIFLUMIC ACID	1 (0.3)	0	1 (0.2)
	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ANTINEOVASCULARISATION AGENTS			
RANIBIZUMAB	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
ANTIPROPULSIVES			
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	37 (9.6)	9 (4.6)	46 (7.9)
LOPERAMIDE	22 (5.7)	4 (2.0)	26 (4.5)
ATROPINE SULFATE;DIPHENOXYLATE HYDROCHLORIDE	12 (3.1)	3 (1.5)	15 (2.6)
ATROPINE;DIPHENOXYLATE	5 (1.3)	1 (0.5)	6 (1.0)
	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
ANTIVIRALS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
IMIQUIMOD	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ANTIVIRALS FOR TREATMENT OF HIV INFECTIONS, COMBINATIONS	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
EMTRICITABINE;TENOFVIR ALAFENAMIDE FUMARATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BICTEGRAVIR;EMTRICITABINE;TENOFVIR	0	1 (0.5)	1 (0.2)
EFAVIRENZ;EMTRICITABINE;TENOFVIR DISOPROXIL FUMARATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ARYLOXYACETIC ACID DERIVATIVES	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ETACRYNIC ACID	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ASCORBIC ACID (VITAMIN C), PLAIN	22 (5.7)	8 (4.1)	30 (5.2)
ASCORBIC ACID	21 (5.5)	7 (3.6)	28 (4.8)
CALCIUM ASCORBATE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
SODIUM ASCORBATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
AZASPIRODECANEDIONE DERIVATIVES	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BUSPIRONE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BELLADONNA ALKALOIDS, TERTIARY AMINES	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ATROPINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BENZODIAZEPINE DERIVATIVES	61 (15.8)	26 (13.3)	87 (15.0)
LORAZEPAM	30 (7.8)	9 (4.6)	39 (6.7)
ALPRAZOLAM	16 (4.2)	6 (3.1)	22 (3.8)
OXAZEPAM	7 (1.8)	1 (0.5)	8 (1.4)
DIAZEPAM	6 (1.6)	2 (1.0)	8 (1.4)
CLONAZEPAM	4 (1.0)	2 (1.0)	6 (1.0)
MIDAZOLAM	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
TEMAZEPAM	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
BROMAZEPAM	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
LORMETAZEPAM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
NITRAZEPAM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CLORAZEPATE DIPOTASSIUM	0	1 (0.5)	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
BENZODIAZEPINE DERIVATIVES (Continued)			
PRAZEPAM	0	1 (0.5)	1 (0.2)
BENZODIAZEPINE RELATED DRUGS			
ZOPICLONE	27 (7.0)	12 (6.1)	39 (6.7)
ZOLPIDEM	16 (4.2)	7 (3.6)	23 (4.0)
ZOLPIDEM TARTRATE	7 (1.8)	1 (0.5)	8 (1.4)
ESZOPICLONE	5 (1.3)	3 (1.5)	8 (1.4)
	0	1 (0.5)	1 (0.2)
BENZOTHIAZEPINE DERIVATIVES			
DILTIAZEM	6 (1.6)	1 (0.5)	7 (1.2)
	6 (1.6)	1 (0.5)	7 (1.2)
BETA BLOCKING AGENTS			
TIMOLOL	12 (3.1)	3 (1.5)	15 (2.6)
BRIMONIDINE TARTRATE;TIMOLOL MALEATE	5 (1.3)	1 (0.5)	6 (1.0)
TIMOLOL MALEATE	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
TIMOLOL MALEATE;TRAVOPROST	4 (1.0)	0	4 (0.7)
TIMOLOL;TRAVOPROST	1 (0.3)	0	1 (0.2)
	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
BETA BLOCKING AGENTS (Continued)			
BIMATOPROST;TIMOLOL MALEATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
BETA BLOCKING AGENTS, NON-SELECTIVE	4 (1.0)	2 (1.0)	6 (1.0)
PROPRANOLOL	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
SOTALOL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
NADOLOL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE	59 (15.3)	37 (18.9)	96 (16.5)
METOPROLOL	20 (5.2)	10 (5.1)	30 (5.2)
BISOPROLOL	9 (2.3)	8 (4.1)	17 (2.9)
ATENOLOL	8 (2.1)	4 (2.0)	12 (2.1)
METOPROLOL SUCCINATE	8 (2.1)	8 (4.1)	16 (2.8)
METOPROLOL TARTRATE	6 (1.6)	5 (2.6)	11 (1.9)
NEBIVOLOL HYDROCHLORIDE	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
BISOPROLOL FUMARATE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
ACEBUTOLOL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
NEBIVOLOL	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE, AND THIAZIDES	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
BISOPROLOL FUMARATE;HYDROCHLOROTHIAZIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
HYDROCHLOROTHIAZIDE;NEBIVOLOL HYDROCHLORIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
BETA-LACTAMASE INHIBITORS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CLAVULANIC ACID	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BETA-LACTAMASE RESISTANT PENICILLINS	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
FLUCLOXACILLIN	2 (0.5)	0	2 (0.3)
DICLOXACILLIN SODIUM MONOHYDRATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CLOXACILLIN SODIUM	0	1 (0.5)	1 (0.2)
DICLOXACILLIN	0	1 (0.5)	1 (0.2)
BETA-LACTAMASE SENSITIVE PENICILLINS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BENZYL PENICILLIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PHENOXYMETHYLPENICILLIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
BIGUANIDES	37 (9.6)	22 (11.2)	59 (10.2)
METFORMIN	30 (7.8)	19 (9.7)	49 (8.4)
METFORMIN HYDROCHLORIDE	7 (1.8)	3 (1.5)	10 (1.7)
BIGUANIDES AND AMIDINES	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
CHLORHEXIDINE GLUCONATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CHLORHEXIDINE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
BIOFLAVONOIDS	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
DIOSMIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ACETYL-L-CARNITINE ARGINATE;ARGININE;DIOSMIN;ENZYMES NOS;HERBAL NOS;HESPERIDIN;LEVOCARNITINE PROPIONATE;TOCOTRIENOLS NOS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
BISMUTH PREPARATIONS	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
BISMUTH SUBSALICYLATE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
BISPHOSPHONATES	35 (9.1)	23 (11.7)	58 (10.0)
ZOLEDRONIC ACID	28 (7.3)	19 (9.7)	47 (8.1)
ALENDRONATE SODIUM	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)
ALENDRONIC ACID	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
RISEDRONATE SODIUM	2 (0.5)	0	2 (0.3)
BISPHOSPHONATES, COMBINATIONS	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
CALCIUM CARBONATE;RISEDRONATE SODIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ALENDRONATE SODIUM;VITAMIN D NOS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
BLOOD SUBSTITUTES AND PLASMA PROTEIN FRACTIONS	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
ALBUMIN HUMAN	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
BULK-FORMING LAXATIVES	8 (2.1)	0	8 (1.4)
PLANTAGO PSYLLIUM	3 (0.8)	0	3 (0.5)
PSYLLIUM HYDROPHILIC MUCILLOID	3 (0.8)	0	3 (0.5)
PLANTAGO AFRA	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PLANTAGO OVATA	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
BUTYROPHENONE DERIVATIVES	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
HALOPERIDOL	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
CALCINEURIN INHIBITORS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TACROLIMUS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CALCIUM	87 (22.6)	44 (22.4)	131 (22.5)
CALCIUM	49 (12.7)	28 (14.3)	77 (13.3)
CALCIUM CARBONATE	32 (8.3)	14 (7.1)	46 (7.9)
CALCIUM CITRATE	5 (1.3)	1 (0.5)	6 (1.0)
CALCIUM ACETATE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
CALCIUM GLUCONATE	0	2 (1.0)	2 (0.3)
CALCIUM COMPOUNDS	10 (2.6)	1 (0.5)	11 (1.9)
CALCIUM CARBONATE	10 (2.6)	1 (0.5)	11 (1.9)
CALCIUM, COMBINATIONS WITH VITAMIN D AND/OR OTHER DRUGS	107 (27.8)	53 (27.0)	160 (27.5)
CALCIUM CARBONATE;COLECALCIFEROL	54 (14.0)	28 (14.3)	82 (14.1)
CALCIUM;VITAMIN D NOS	28 (7.3)	11 (5.6)	39 (6.7)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
CALCIUM, COMBINATIONS WITH VITAMIN D AND/OR OTHER DRUGS (Continued)			
CALCIUM;COLECALCIFEROL	12 (3.1)	5 (2.6)	17 (2.9)
CALCIUM CARBONATE;VITAMIN D NOS	4 (1.0)	4 (2.0)	8 (1.4)
CALCIUM CITRATE;VITAMIN D NOS	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
CALCIUM;MAGNESIUM;ZINC	2 (0.5)	0	2 (0.3)
CALCIUM CARBONATE;COLECALCIFEROL;MAGNESIUM OXIDE;ZINC OXIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CALCIUM CITRATE;COLECALCIFEROL	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
CALCIUM, COMBINATIONS WITH VITAMIN D AND/OR OTHER DRUGS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CALCIUM;COLECALCIFEROL;MAGNESIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CALCIUM;MAGNESIUM;VITAMIN D NOS;ZINC	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CALCIUM CARBONATE;ERGOCALCIFEROL	0	2 (1.0)	2 (0.3)
CALCIUM;MAGNESIUM	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CALCIUM;MAGNESIUM OXIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CAPSAICIN AND SIMILAR AGENTS			
CAPSAICIN	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
CAPSICUM SPP.	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
CARBAMIC ACID ESTERS	0	2 (1.0)	2 (0.3)
METHOCARBAMOL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
METHOCARBAMOL;PARACETAMOL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CARBAMIDE PRODUCTS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
UREA	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CARBAPENEMS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
IMIPENEM	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CARBOHYDRATES	1 (0.3)	0	1 (0.2)
GLUCOSE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
ACETAZOLAMIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
DORZOLAMIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
BRIMONIDINE TARTRATE;BRINZOLAMIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BRIMONIDINE;BRINZOLAMIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BRINZOLAMIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
CARIES PROPHYLACTIC AGENTS	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
SODIUM FLUORIDE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
SODIUM FLUOROPHOSPHATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
XYLITOL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CENTRALLY ACTING SYMPATHOMIMETICS	9 (2.3)	4 (2.0)	13 (2.2)
METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE	6 (1.6)	2 (1.0)	8 (1.4)
AMFETAMINE ASPARTATE;AMFETAMINE SULFATE;DEXAMFETAMINE SACCHARATE;DEXAMFETAMINE SULFATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ATOMOXETINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
METHYLPHENIDATE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
ATOMOXETINE HYDROCHLORIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CHOLINE DERIVATIVES	2 (0.5)	0	2 (0.3)
SUXAMETHONIUM CHLORIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
COLONY STIMULATING FACTORS	7 (1.8)	3 (1.5)	10 (1.7)
PEGFILGRASTIM	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)
FILGRASTIM	2 (0.5)	0	2 (0.3)
FILGRASTIM SNDZ	2 (0.5)	0	2 (0.3)
LENOGRASTIM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
COMBINATIONS AND COMPLEXES OF ALUMINIUM, CALCIUM AND MAGNESIUM COMPOUNDS	3 (0.8)	0	3 (0.5)
CALCIUM CARBONATE;MAGNESIUM CARBONATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CALCIUM CARBONATE;MAGNESIUM HYDROXIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MAGALDRATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
COMBINATIONS OF ORAL BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
METFORMIN HYDROCHLORIDE;SITAGLIPTIN PHOSPHATE MONOHYDRATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
COMBINATIONS OF PENICILLINS, INCL. BETA-LACTAMASE INHIBITORS	34 (8.8)	9 (4.6)	43 (7.4)
AMOXICILLIN TRIHYDRATE;CLAVULANATE POTASSIUM	20 (5.2)	3 (1.5)	23 (4.0)
PIPERACILLIN SODIUM;TAZOBACTAM SODIUM	9 (2.3)	2 (1.0)	11 (1.9)
AMOXICILLIN;CLAVULANATE POTASSIUM	4 (1.0)	0	4 (0.7)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
COMBINATIONS OF PENICILLINS, INCL. BETA-LACTAMASE INHIBITORS (Continued)			
AMOXICILLIN SODIUM;CLAVULANATE POTASSIUM	2 (0.5)	0	2 (0.3)
AMOXICILLIN;CLAVULANIC ACID	1 (0.3)	3 (1.5)	4 (0.7)
AMPICILLIN SODIUM;SULBACTAM SODIUM	0	1 (0.5)	1 (0.2)
AMPICILLIN;SULBACTAM	0	1 (0.5)	1 (0.2)
PIPERACILLIN;TAZOBACTAM	0	1 (0.5)	1 (0.2)
COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INCL. DERIVATIVES			
SULFAMETHOXAZOLE;TRIMETHOPRIM	15 (3.9)	4 (2.0)	19 (3.3)
	15 (3.9)	4 (2.0)	19 (3.3)
COMBINATIONS OF VITAMINS			
COLECALCIFEROL;MENADIONE	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
COLECALCIFEROL;MENAQUINONE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
COMBINATIONS OF VITAMINS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
VITAMIN B NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CALCIUM MEFOLINATE;PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE;VITAMIN B12 NOS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CONTACT LAXATIVES	52 (13.5)	9 (4.6)	61 (10.5)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
CONTACT LAXATIVES (Continued)			
SENNOSIDE A+B	16 (4.2)	2 (1.0)	18 (3.1)
BISACODYL	15 (3.9)	4 (2.0)	19 (3.3)
SODIUM PICOSULFATE	11 (2.9)	2 (1.0)	13 (2.2)
DOCUSATE; SENNA ALEXANDRINA	6 (1.6)	0	6 (1.0)
DOCUSATE SODIUM; SENNA ALEXANDRINA	2 (0.5)	0	2 (0.3)
DOCUSATE SODIUM; SENNOSIDE A+B	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
ALOE FEROX	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SENNA ALEXANDRINA; SENNA SPP.	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CORTICOSTEROID DERIVATIVES			
CORTICOSTEROID NOS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CORTICOSTEROIDS			
FLUTICASONE PROPIONATE	17 (4.4)	11 (5.6)	28 (4.8)
FLUTICASONE	9 (2.3)	4 (2.0)	13 (2.2)
MOMETASONE	3 (0.8)	5 (2.6)	8 (1.4)
AZELASTINE; FLUTICASONE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
CORTICOSTEROIDS (Continued)			
CINCHOCAINE HYDROCHLORIDE;FRAMYCETIN SULFATE;HYDROCORTISONE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DEXAMETHASONE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
HYDROCORTISONE	0	2 (1.0)	2 (0.3)
MOMETASONE FUROATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CORTICOSTEROIDS ACTING LOCALLY			
BUDESONIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CORTICOSTEROIDS AND ANTIINFECTIVES IN COMBINATION			
DEXAMETHASONE;TOBRAMYCIN	3 (0.8)	0	3 (0.5)
DEXAMETHASONE;NEOMYCIN SULFATE;POLYMYXIN B SULFATE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE;DEXAMETHASONE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CORTICOSTEROIDS, MODERATELY POTENT (GROUP II)			
TRIAMCINOLONE	6 (1.6)	4 (2.0)	10 (1.7)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	6 (1.6)	1 (0.5)	7 (1.2)
HYDROCORTISONE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
CORTICOSTEROIDS, MODERATELY POTENT (GROUP II) (Continued)			
DESONIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CORTICOSTEROIDS, PLAIN			
PREDNISOLONE	5 (1.3)	1 (0.5)	6 (1.0)
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
LOTEPREDNOL ETABONATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PREDNISOLONE ACETATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PREDNISONE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
CORTICOSTEROIDS, POTENT (GROUP III)			
FLUOCINONIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DESOXIMETASONE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
BETAMETHASONE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FLUOCINOLONE ACETONIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CORTICOSTEROIDS, VERY POTENT (GROUP IV)			
CLOBETASOL PROPIONATE	1 (0.3)	3 (1.5)	4 (0.7)
	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
CORTICOSTEROIDS, VERY POTENT (GROUP IV) (Continued)			
CLOBETASOL	0	2 (1.0)	2 (0.3)
CORTICOSTEROIDS, WEAK (GROUP I)			
HYDROCORTISONE	3 (0.8) 3 (0.8)	0	3 (0.5) 3 (0.5)
COXIBS			
CELECOXIB	5 (1.3) 5 (1.3)	5 (2.6) 5 (2.6)	10 (1.7) 10 (1.7)
DETOXIFYING AGENTS FOR ANTINEOPLASTIC TREATMENT			
CALCIUM FOLINATE	2 (0.5) 2 (0.5)	0	2 (0.3) 2 (0.3)
DIAZEPINES, OXAZEPINES, THIAZEPINES AND OXEPINES			
OLANZAPINE	8 (2.1) 7 (1.8)	7 (3.6) 6 (3.1)	15 (2.6) 13 (2.2)
QUETIAPINE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES			
AMLODIPINE	73 (19.0) 50 (13.0)	29 (14.8) 20 (10.2)	102 (17.6) 70 (12.0)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES (Continued)			
AMLODIPINE BESILATE	15 (3.9)	6 (3.1)	21 (3.6)
FELODIPINE	4 (1.0)	0	4 (0.7)
LERCANIDIPINE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
NICARDIPINE HYDROCHLORIDE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
NIFEDIPINE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
LERCANIDIPINE HYDROCHLORIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 (DPP-4) INHIBITORS			
SITAGLIPTIN PHOSPHATE	5 (1.3)	2 (1.0)	7 (1.2)
SITAGLIPTIN PHOSPHATE	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
LINAGLIPTIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SAXAGLIPTIN HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DIPHENYLMETHANE DERIVATIVES			
HYDROXYZINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DIPHENYLPROPYLAMINE DERIVATIVES			
METHADONE	8 (2.1)	2 (1.0)	10 (1.7)
METHADONE	7 (1.8)	1 (0.5)	8 (1.4)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
DIPHENYLPROPYLAMINE DERIVATIVES (Continued)			
METHADONE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
DIRECT FACTOR XA INHIBITORS			
RIVAROXABAN	38 (9.9)	20 (10.2)	58 (10.0)
APIXABAN	18 (4.7)	8 (4.1)	26 (4.5)
EDOXABAN	17 (4.4)	10 (5.1)	27 (4.6)
EDOXABAN TOSILATE	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
DIRECT THROMBIN INHIBITORS			
DABIGATRAN ETEXILATE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
DABIGATRAN ETEXILATE MESILATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DABIGATRAN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
	0	1 (0.5)	1 (0.2)
DOPA AND DOPA DERIVATIVES			
CARBIDOPA;LEVODOPA	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
BENSERAZIDE HYDROCHLORIDE;LEVODOPA	2 (0.5)	0	2 (0.3)
BENSERAZIDE;LEVODOPA	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
DOPAMINE AGONISTS	6 (1.6)	2 (1.0)	8 (1.4)
ROPINIROLE	3 (0.8)	0	3 (0.5)
PRAMIPEXOLE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PRAMIPEXOLE DIHYDROCHLORIDE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
ROPINIROLE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
DRUGS FOR TREATMENT OF HYPERKALEMIA AND HYPERPHOSPHATEMIA	3 (0.8)	0	3 (0.5)
SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
SEVELAMER CARBONATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DRUGS FOR URINARY FREQUENCY AND INCONTINENCE	17 (4.4)	10 (5.1)	27 (4.6)
MIRABEGRON	6 (1.6)	2 (1.0)	8 (1.4)
OXYBUTYNIN	6 (1.6)	2 (1.0)	8 (1.4)
OXYBUTYNIN HYDROCHLORIDE	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
SOLIFENACIN	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
SOLIFENACIN SUCCINATE	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
<b>DRUGS FOR URINARY FREQUENCY AND INCONTINENCE (Continued)</b>			
TROSPIUM CHLORIDE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
DARIFENACIN	0	1 (0.5)	1 (0.2)
FESOTERODINE FUMARATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
<b>DRUGS USED IN ERECTILE DYSFUNCTION</b>			
SILDENAFIL	2 (0.5)	0	2 (0.3)
SILDENAFIL CITRATE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
TADALAFIL	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
ALPROSTADIL;PAPAVERINE;PHENTOLAMINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
VARDENAFIL HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
<b>DRUGS USED IN NICOTINE DEPENDENCE</b>			
VARENICLINE TARTRATE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
NICOTINE POLACRILEX	1 (0.3)	0	1 (0.2)
NICOTINE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
<b>DRUGS USED IN OPIOID DEPENDENCE</b>			
	2 (0.5)	0	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
DRUGS USED IN OPIOID DEPENDENCE (Continued)			
NALOXONE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
ELECTROLYTE SOLUTIONS			
SODIUM CHLORIDE	34 (8.8)	9 (4.6)	43 (7.4)
MAGNESIUM SULFATE	28 (7.3)	5 (2.6)	33 (5.7)
POTASSIUM CHLORIDE	4 (1.0)	0	4 (0.7)
CALCIUM GLUCONATE	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
SODIUM BICARBONATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SODIUM PHOSPHATE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
POTASSIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
POTASSIUM	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ENEMAS			
BISACODYL	9 (2.3)	4 (2.0)	13 (2.2)
DOCUSATE SODIUM	3 (0.8)	0	3 (0.5)
SODIUM CITRATE;SODIUM LAURYL SULFOACETATE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
DOCUSATE;SORBITOL	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
<b>ENEMAS (Continued)</b>			
GLYCEROL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
GLYCEROL;SODIUM CITRATE;SODIUM LAURYL SULFOACETATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SODIUM PHOSPHATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BISACODYL;SODIUM PHOSPHATE DIBASIC;SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC	0	1 (0.5)	1 (0.2)
SODIUM LAURYL SULFATE;SORBITOL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
<b>ENZYME PREPARATIONS</b>			
BROMELAINS;RUTOSIDE;TRYPSIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CARICA PAPAYA	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ENZYME PREPARATIONS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PANCREATIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PROTEASE NOS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
<b>ENZYMES</b>			
CHYMOTRYPSIN;PAPAIN;SELENIUM;TRYPSIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
	1 (0.3)	0	1 (0.2)
<b>ESTROGENS</b>			
	8 (2.1)	1 (0.5)	9 (1.5)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
ESTROGENS (Continued)			
ESTRADIOL	7 (1.8)	0	7 (1.2)
DIETHYLSTILBESTROL	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
EXPECTORANTS	5 (1.3)	2 (1.0)	7 (1.2)
GUAIFENESIN	5 (1.3)	2 (1.0)	7 (1.2)
FAT/CARBOHYDRATES/PROTEINS/MINERALS/VITAMINS, COMBINATIONS	4 (1.0)	2 (1.0)	6 (1.0)
NUTRIENTS NOS	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
CARBOHYDRATES NOS;FATS NOS;MINERALS NOS;PROTEIN;VITAMINS NOS	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
FATTY ACID DERIVATIVES	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
VALPROATE SODIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
VALPROIC ACID	0	1 (0.5)	1 (0.2)
FIBRATES	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
FENOFIBRATE	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
GEMFIBROZIL	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
FIRST-GENERATION CEPHALOSPORINS	9 (2.3)	4 (2.0)	13 (2.2)
CEFALEXIN	7 (1.8)	4 (2.0)	11 (1.9)
CEFAZOLIN	3 (0.8)	0	3 (0.5)
FLUORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SODIUM FLUORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FLUOROQUINOLONES	39 (10.1)	4 (2.0)	43 (7.4)
CIPROFLOXACIN	21 (5.5)	1 (0.5)	22 (3.8)
LEVOFLOXACIN	11 (2.9)	2 (1.0)	13 (2.2)
CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
OFLOXACIN	3 (0.8)	0	3 (0.5)
MOXIFLOXACIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FOLIC ACID AND DERIVATIVES	11 (2.9)	13 (6.6)	24 (4.1)
FOLIC ACID	11 (2.9)	13 (6.6)	24 (4.1)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
FOURTH-GENERATION CEPHALOSPORINS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CEFEPIME HYDROCHLORIDE;GLUCOSE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1) ANALOGUES	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
LIRAGLUTIDE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
DULAGLUTIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
GLUCOCORTICOIDS	246 (63.9)	113 (57.7)	359 (61.8)
PREDNISONE	124 (32.2)	61 (31.1)	185 (31.8)
DEXAMETHASONE	115 (29.9)	28 (14.3)	143 (24.6)
PREDNISOLONE	38 (9.9)	24 (12.2)	62 (10.7)
HYDROCORTISONE	10 (2.6)	4 (2.0)	14 (2.4)
METHYLPREDNISOLONE	5 (1.3)	4 (2.0)	9 (1.5)
BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
CORTISONE	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
BUDESONIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
GLUCOCORTICOIDS (Continued)			
FLUTICASONE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
CICLESONIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DEXAMETHASONE SODIUM SUCCINATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FLUTICASONE PROPIONATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TRIAMCINOLONE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BECLOMETASONE DIPROPIONATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
DEXAMETHASONE ACETATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
METHYLPREDNISOLONE ACETATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
MOMETASONE FUROATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
GLYCOGENOLYTIC HORMONES			
GLUCAGON	2 (0.5)	0	2 (0.3)
GLYCOPEPTIDE ANTIBACTERIALS			
VANCOMYCIN	8 (2.1)	2 (1.0)	10 (1.7)
	8 (2.1)	1 (0.5)	9 (1.5)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
GLYCOPEPTIDE ANTIBACTERIALS (Continued)			
VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
GONADOTROPIN RELEASING HORMONE ANALOGUES			
LEUPRORELIN ACETATE	184 (47.8)	72 (36.7)	256 (44.1)
LEUPRORELIN	63 (16.4)	28 (14.3)	91 (15.7)
GOSERELIN	47 (12.2)	19 (9.7)	66 (11.4)
TRIPTORELIN ACETATE	17 (4.4)	10 (5.1)	27 (4.6)
TRIPTORELIN EMBONATE	12 (3.1)	5 (2.6)	17 (2.9)
TRIPTORELIN	6 (1.6)	3 (1.5)	9 (1.5)
GOSERELIN ACETATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BUSERELIN ACETATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
H2-RECEPTOR ANTAGONISTS			
RANITIDINE	11 (2.9)	3 (1.5)	14 (2.4)
FAMOTIDINE	9 (2.3)	6 (3.1)	15 (2.6)
RANITIDINE HYDROCHLORIDE	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
HEPARIN GROUP	27 (7.0)	13 (6.6)	40 (6.9)
ENOXAPARIN SODIUM	7 (1.8)	5 (2.6)	12 (2.1)
TINZAPARIN SODIUM	7 (1.8)	3 (1.5)	10 (1.7)
ENOXAPARIN	5 (1.3)	3 (1.5)	8 (1.4)
DALTEPARIN	4 (1.0)	0	4 (0.7)
HEPARIN	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
TINZAPARIN	3 (0.8)	0	3 (0.5)
DALTEPARIN SODIUM	2 (0.5)	3 (1.5)	5 (0.9)
NADROPARIN CALCIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
HERBAL DRUGS USED IN BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY			
SERENOA REPENS EXTRACT	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SERENOA REPENS EXTRACT	1 (0.3)	0	1 (0.2)
HERBAL URINARY ANTISEPTICS AND ANTIINFECTIVES			
VACCINIUM MACROCARPON	1 (0.3)	0	1 (0.2)
VACCINIUM MACROCARPON	1 (0.3)	0	1 (0.2)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS	124 (32.2)	58 (29.6)	182 (31.3)
ATORVASTATIN	48 (12.5)	23 (11.7)	71 (12.2)
SIMVASTATIN	29 (7.5)	5 (2.6)	34 (5.9)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS (Continued)			
ATORVASTATIN CALCIUM	20 (5.2)	12 (6.1)	32 (5.5)
ROSUVASTATIN	13 (3.4)	4 (2.0)	17 (2.9)
ROSUVASTATIN CALCIUM	11 (2.9)	7 (3.6)	18 (3.1)
PRAVASTATIN SODIUM	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
LOVASTATIN	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
PITAVASTATIN CALCIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PRAVASTATIN	1 (0.3)	5 (2.6)	6 (1.0)
HYDANTOIN DERIVATIVES			
PHENYTOIN	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
HYDRAZINOPHTHALAZINE DERIVATIVES			
HYDRALAZINE	9 (2.3)	2 (1.0)	11 (1.9)
HYDRALAZINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
IMIDAZOLE AND TRIAZOLE DERIVATIVES			
KETOCONAZOLE	6 (1.6)	1 (0.5)	7 (1.2)
	3 (0.8)	0	3 (0.5)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
IMIDAZOLE AND TRIAZOLE DERIVATIVES (Continued)			
CLOTTRIMAZOLE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
ECONAZOLE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
EFINACONAZOLE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
IMIDAZOLE DERIVATIVES			
METRONIDAZOLE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
IMIDAZOLINE RECEPTOR AGONISTS			
CLONIDINE	1 (0.3)	3 (1.5)	4 (0.7)
MOXONIDINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
INDIFFERENT PREPARATIONS			
UREA HYDROGEN PEROXIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
INFLUENZA VACCINES			
INFLUENZA VACCINE	9 (2.3)	1 (0.5)	10 (1.7)
INFLUENZA VACCINE INACT SPLIT 3V	6 (1.6)	1 (0.5)	7 (1.2)
	2 (0.5)	0	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
INFLUENZA VACCINES (Continued)			
INFLUENZA VACCINE INACT SPLIT 4V	1 (0.3)	0	1 (0.2)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, FAST-ACTING			
INSULIN ASPART	9 (2.3)	0	9 (1.5)
INSULIN LISPRO	7 (1.8)	0	7 (1.2)
INSULIN	5 (1.3)	0	5 (0.9)
INSULIN GLULISINE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, INTERMEDIATE- OR LONG-ACTING COMBINED WITH FAST-ACTING			
INSULIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
INSULIN ASPART;INSULIN ASPART PROTAMINE (CRYSTALLINE)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
INSULIN HUMAN;INSULIN HUMAN INJECTION, ISOPHANE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, INTERMEDIATE-ACTING			
INSULIN HUMAN INJECTION, ISOPHANE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ISOPHANE INSULIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, LONG-ACTING	12 (3.1)	2 (1.0)	14 (2.4)
INSULIN GLARGINE	6 (1.6)	2 (1.0)	8 (1.4)
INSULIN DEGLUDEC	3 (0.8)	0	3 (0.5)
INSULIN DETEMIR	3 (0.8)	0	3 (0.5)
INTERMEDIATE-ACTING SULFONAMIDES	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SULFAMETHOXAZOLE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
IRON BIVALENT, ORAL PREPARATIONS	16 (4.2)	14 (7.1)	30 (5.2)
FERROUS SULFATE	10 (2.6)	8 (4.1)	18 (3.1)
IRON	4 (1.0)	4 (2.0)	8 (1.4)
ASCORBIC ACID:IRON	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FERROUS GLUCONATE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
FERROUS FUMARATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
IRON IN COMBINATION WITH FOLIC ACID	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
IRON IN COMBINATION WITH FOLIC ACID (Continued) FOLIC ACID;IRON PIDOLATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
IRON IN OTHER COMBINATIONS FERROUS GLUCONATE;HERBAL NOS;VITAMINS NOS	1 (0.3) 1 (0.3)	0 0	1 (0.2) 1 (0.2)
IRON TRIVALENT, ORAL PREPARATIONS IRON	1 (0.3) 1 (0.3)	0 0	1 (0.2) 1 (0.2)
IRON, PARENTERAL PREPARATIONS FERRIC CARBOXYMALTOSE IRON SACCHARATED IRON OXIDE	2 (0.5) 1 (0.3) 1 (0.3) 0	2 (1.0) 1 (0.5) 0 1 (0.5)	4 (0.7) 2 (0.3) 1 (0.2) 1 (0.2)
LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS MONTELUKAST MONTELUKAST SODIUM	5 (1.3) 3 (0.8) 2 (0.5)	6 (3.1) 4 (2.0) 2 (1.0)	11 (1.9) 7 (1.2) 4 (0.7)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
LINCOSAMIDES	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
CLINDAMYCIN HYDROCHLORIDE	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
CLINDAMYCIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
LIVER THERAPY	1 (0.3)	0	1 (0.2)
LACTULOSE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
LOW-CEILING DIURETICS AND POTASSIUM-SPARING AGENTS	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
AMILORIDE HYDROCHLORIDE;HYDROCHLOROTHIAZIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
HYDROCHLOROTHIAZIDE;TRIAMTERENE	0	2 (1.0)	2 (0.3)
MACROLIDES	4 (1.0)	6 (3.1)	10 (1.7)
AZITHROMYCIN	3 (0.8)	5 (2.6)	8 (1.4)
ERYTHROMYCIN	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
MAGNESIUM	23 (6.0)	13 (6.6)	36 (6.2)
MAGNESIUM	10 (2.6)	6 (3.1)	16 (2.8)
MAGNESIUM OXIDE	6 (1.6)	4 (2.0)	10 (1.7)
MAGNESIUM GLYCEROPHOSPHATE	2 (0.5)	0	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
MAGNESIUM (Continued)			
MAGNESIUM HYDROXIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
COLECALCIFEROL;MAGNESIUM OXIDE;VITAMIN B1 NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MAGNESIUM CITRATE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
MAGNESIUM LACTATE;PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MAGNESIUM PIDOLATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MAGNESIUM SULFATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MAGNESIUM LACTATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
MAGNESIUM;PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
MEDICAL GASES	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
OXYGEN	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
MELATONIN RECEPTOR AGONISTS	15 (3.9)	1 (0.5)	16 (2.8)
MELATONIN	15 (3.9)	1 (0.5)	16 (2.8)
MINERALOCORTICOIDS	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
FLUDROCORTISONE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
MINERALOCORTICOIDS (Continued)			
FLUDROCORTISONE ACETATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MONOAMINE OXIDASE B INHIBITORS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
RASAGILINE MESYLATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
MUCOLYTICS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ACETYLCYSTEINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MULTIVITAMINS WITH MINERALS	10 (2.6)	3 (1.5)	13 (2.2)
ASCORBIC ACID;CALCIUM;MINERALS NOS;RETINOL;TOCOPHERYL ACETATE;VITAMIN B NOS;VITAMINS NOS;ZINC	7 (1.8)	0	7 (1.2)
ASCORBIC ACID;BIOTIN;CALCIUM;CALCIUM PHOSPHATE DIBASIC;CHROMIC CHLORIDE;CUPRIC OXIDE;CYANOCOBALAMIN;FERROUS FUMARATE;FOLIC ACID;MAGNESIUM OXIDE;MANGANESE SULFATE;NICKEL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ASCORBIC ACID;CALCIUM;CHROMIUM;FOLIC ACID;MAGNESIUM;PANTOTHENIC ACID;PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE;RETINOL;VITAMIN B12 NOS;VITAMIN D NOS;VITAMIN E NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
MULTIVITAMINS WITH MINERALS (Continued)			
MINERALS NOS;VITAMINS NOS	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
ASCORBIC ACID;CALCIUM	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CARBONATE;CYANOCOBALAMIN;NICOTINAMIDE;PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE;RETINOL PALMITATE;RIBOFLAVIN;THIAMINE HYDROCHLORIDE;TOCOPHEROL			
MULTIVITAMINS, OTHER COMBINATIONS	0	2 (1.0)	2 (0.3)
ASCORBIC	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ACID;BETACAROTENE;BIOTIN;CALCIUM;CHLORIDE;CHROMIUM;COPPER;FOLIC ACID;IODINE;LYCOPENE;MAGNESIUM;MANGANESE;MOLYBDENUM;NICKEL;NIC OTINIC ACID;PANTOTHENIC ACID;PHOSPHORUS;POTASSIUM;PYRIDOXINE MINERALS NOS;VITAMINS NOS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
MULTIVITAMINS, PLAIN	47 (12.2)	17 (8.7)	64 (11.0)
VITAMINS NOS	47 (12.2)	17 (8.7)	64 (11.0)
NATURAL OPIUM ALKALOIDS	128 (33.2)	63 (32.1)	191 (32.9)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
NATURAL OPIUM ALKALOIDS (Continued)			
OXYCODONE	45 (11.7)	14 (7.1)	59 (10.2)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	45 (11.7)	24 (12.2)	69 (11.9)
MORPHINE	23 (6.0)	17 (8.7)	40 (6.9)
HYDROMORPHONE	17 (4.4)	7 (3.6)	24 (4.1)
MORPHINE SULFATE	17 (4.4)	13 (6.6)	30 (5.2)
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	16 (4.2)	4 (2.0)	20 (3.4)
HYDROCODONE	6 (1.6)	2 (1.0)	8 (1.4)
MORPHINE SULFATE PENTAHYDRATE	4 (1.0)	3 (1.5)	7 (1.2)
CODEINE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
NALOXONE HYDROCHLORIDE;OXYCODONE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MORPHINE HYDROCHLORIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
NICOTINIC ACID AND DERIVATIVES			
NICOTINIC ACID	0	2 (1.0)	2 (0.3)
NITROFURAN DERIVATIVES			
NITROFURANTOIN	11 (2.9)	1 (0.5)	12 (2.1)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
NITROGEN MUSTARD ANALOGUES	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CYCLOPHOSPHAMIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
NITROIMIDAZOLE DERIVATIVES	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CLOTRIMAZOLE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
NON-SELECTIVE MONOAMINE REUPTAKE INHIBITORS	10 (2.6)	3 (1.5)	13 (2.2)
NORTRIPTYLINE	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
CLOMIPRAMINE HYDROCHLORIDE	3 (0.8)	0	3 (0.5)
AMITRIPTYLINE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
NORTRIPTYLINE HYDROCHLORIDE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
NOT CODED	98 (25.5)	24 (12.2)	122 (21.0)
SENNA ALEXANDRINA	24 (6.2)	5 (2.6)	29 (5.0)
CANNABIS SATIVA	10 (2.6)	3 (1.5)	13 (2.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
NOT CODED (Continued)			
CURCUMA LONGA ROOT	10 (2.6)	0	10 (1.7)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	9 (2.3)	2 (1.0)	11 (1.9)
SODIUM BICARBONATE	8 (2.1)	2 (1.0)	10 (1.7)
MEGESTROL	7 (1.8)	2 (1.0)	9 (1.5)
MEGESTROL ACETATE	6 (1.6)	0	6 (1.0)
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE;MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE;POTASSIUM CHLORIDE;POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC;POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC;SODIUM CHLORIDE	3 (0.8)	0	3 (0.5)
AMINO ACIDS NOS;ELECTROLYTES NOS	2 (0.5)	0	2 (0.3)
CANNABIS SATIVA OIL	2 (0.5)	0	2 (0.3)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, PLAIN	2 (0.5)	0	2 (0.3)
CURCUMIN	2 (0.5)	0	2 (0.3)
KRILL OIL	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
PUNICA GRANATUM	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
TRAMETES VERSICOLOR	2 (0.5)	0	2 (0.3)
VACCINIUM MACROCARPON FRUIT	2 (0.5)	0	2 (0.3)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
NOT CODED (Continued)			
ALOE VERA	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ATROPA BELLADONNA DRY EXTRACT;PAPAVER SOMNIFERUM LATEX	1 (0.3)	0	1 (0.2)
AYURVEDIC PREPARATION NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CAMELLIA SINENSIS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CAMPHOR;EUCALYPTUS GLOBULUS OIL;MENTHOL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CARICA PAPAYA	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CIMICIFUGA RACEMOSA	1 (0.3)	0	1 (0.2)
COUGH AND COLD PREPARATIONS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CURCUMA LONGA	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DIETARY SUPPLEMENT	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
ERIODICTYON CALIFORNICUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
INONOTUS OBLIQUUS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
LINUM USITATISSIMUM OIL	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
LINUM USITATISSIMUM SEED OIL	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
LYCOPENE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MENTHOL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MONASCUS PURPUREUS	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
NOT CODED (Continued)			
MUCIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
NUTRIENTS NOS	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
OENOTHERA BIENNIS OIL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ORIGANUM MINUTIFLORUM OIL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER MINERAL SUPPLEMENTS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER NUTRIENTS	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
PANAX GINSENG	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PLANTAGO OVATA	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PLANTAGO SPP. POWDER	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SAMBUCUS NIGRA FLOWER	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SENNA ALEXANDRINA GLYCOSIDE EXTRACT	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SILYBUM MARIANUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SPIRULINA SPP.	1 (0.3)	0	1 (0.2)
STERCULIA URENS GUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TRITICUM AESTIVUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
UNCARIA TOMENTOSA	1 (0.3)	0	1 (0.2)
VALERIANA OFFICINALIS ROOT	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
NOT CODED (Continued)			
ALLICIN;HYSSOPUS OFFICINALIS;PETROSELINUM CRISPUM;TRAMETES VERSCOLOR	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ANNONA MURICATA	0	1 (0.5)	1 (0.2)
BETULA SPP.;CARUM CARVI;OX BILE;POTENTILLA ANSERINA;RHAMNUS FRANGULA;RHEUM PALMATUM;SENNA ALEXANDRINA;TARAXACUM OFFICINALE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CALCIUM ALGINATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CURCUMA LONGA RHIZOME	0	1 (0.5)	1 (0.2)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	0	1 (0.5)	1 (0.2)
HELIANTHUS ANNUUS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ISOSORBIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ORIGANUM VULGARE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
PLANTAGO OVATA FIBRE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
PLANTAGO PSYLLIUM	0	1 (0.5)	1 (0.2)
SALVIA HISPANICA	0	1 (0.5)	1 (0.2)
NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES EXCL. REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS	10 (2.6)	3 (1.5)	13 (2.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES EXCL. REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS (Continued)			
VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE	5 (1.3)	1 (0.5)	6 (1.0)
ACICLOVIR	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
VALACICLOVIR	2 (0.5)	0	2 (0.3)
OPIOID ANESTHETICS			
FENTANYL	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
OPIOIDS IN COMBINATION WITH NON-OPIOID ANALGESICS			
HYDROCODONE;PARACETAMOL	21 (5.5)	8 (4.1)	29 (5.0)
HYDROCODONE BITARTRATE;PARACETAMOL	18 (4.7)	10 (5.1)	28 (4.8)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE;PARACETAMOL	10 (2.6)	7 (3.6)	17 (2.9)
CODEINE PHOSPHATE;PARACETAMOL	7 (1.8)	4 (2.0)	11 (1.9)
CODEINE;PARACETAMOL	7 (1.8)	1 (0.5)	8 (1.4)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE;OXYCODONE TEREPHTHALATE;PARACETAMOL	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
PAPAVER SOMNIFERUM;PARACETAMOL	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
PARACETAMOL;TRAMADOL HYDROCHLORIDE	2 (0.5)	3 (1.5)	5 (0.9)
DIHYDROCODEINE;PARACETAMOL	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OPIOIDS IN COMBINATION WITH NON-OPIOID ANALGESICS (Continued)			
CAFFEINE;PAPAVER SOMNIFERUM LATEX;PARACETAMOL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CODEINE PHOSPHATE;DOXYLAMINE SUCCINATE;PARACETAMOL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OXYCODONE;PARACETAMOL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OPIUM ALKALOIDS AND DERIVATIVES			
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE;PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
HYDROCODONE BITARTRATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CODEINE CAMSILATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
DEXTROMETHORPHAN	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OPIUM DERIVATIVES AND EXPECTORANTS			
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE;GUAIFENESIN	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
DEXTROMETHORPHAN;GUAIFENESIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ORGANIC NITRATES			
GLYCERYL TRINITRATE	8 (2.1)	3 (1.5)	11 (1.9)
ISOSORBIDE MONONITRATE	5 (1.3)	2 (1.0)	7 (1.2)
	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
ORGANIC NITRATES (Continued)			
ISOSORBIDE DINITRATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ORIPAVINE DERIVATIVES	2 (0.5)	0	2 (0.3)
BUPRENORPHINE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	90 (23.4)	41 (20.9)	131 (22.5)
MACROGOL 3350	37 (9.6)	15 (7.7)	52 (9.0)
MACROGOL	24 (6.2)	12 (6.1)	36 (6.2)
MACROGOL 3350;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM BICARBONATE;SODIUM CHLORIDE	22 (5.7)	9 (4.6)	31 (5.3)
LACTULOSE	5 (1.3)	2 (1.0)	7 (1.2)
MACROGOL 4000	2 (0.5)	3 (1.5)	5 (0.9)
MACROGOL;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM BICARBONATE;SODIUM CHLORIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
MAGNESIUM CITRATE	2 (0.5)	3 (1.5)	5 (0.9)
MAGNESIUM HYDROXIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
MAGNESIUM OXIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	13 (3.4)	1 (0.5)	14 (2.4)
MAGIC MOUTHWASH	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
GLUCOSE OXIDASE;LACTOFERRIN;LACTOPEROXIDASE;LYSOZYME	3 (0.8)	0	3 (0.5)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	3 (0.8)	0	3 (0.5)
BENZYLAMINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CINEOLE;MENTHOL;METHYL SALICYLATE;THYMOL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
GLUCOSE OXIDASE;LACTOFERRIN;LACTOPEROXIDASE;LYSOZYME;SODIUM FLUOROPHOSPHATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
LIDOCAINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER AMINOGLYCOSIDES	3 (0.8)	0	3 (0.5)
GENTAMICIN	3 (0.8)	0	3 (0.5)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	79 (20.5)	43 (21.9)	122 (21.0)
GABAPENTIN	42 (10.9)	14 (7.1)	56 (9.6)
PREGABALIN	19 (4.9)	21 (10.7)	40 (6.9)
CANNABIDIOL	10 (2.6)	3 (1.5)	13 (2.2)
DULOXETINE	7 (1.8)	0	7 (1.2)
AMITRIPTYLINE	2 (0.5)	3 (1.5)	5 (0.9)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS (Continued)			
AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
DULOXETINE HYDROCHLORIDE	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
NEFOPAM HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CARBAMAZEPINE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CLONIXIN LYSINATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER ANTI-PARATHYROID AGENTS			
CINACALCET	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER ANTIALLERGICS			
AZELASTINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
KETOTIFEN	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER ANTIANEMIC PREPARATIONS			
EPOETIN ALFA	8 (2.1)	2 (1.0)	10 (1.7)
DARBEPOETIN ALFA	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
	2 (0.5)	0	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER ANTIANEMIC PREPARATIONS (Continued)			
EPOETIN ZETA	2 (0.5)	0	2 (0.3)
EPOETIN ALFA EPBX	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER ANTIBACTERIALS			
LINEZOLID	1 (0.3)	0	1 (0.2)
METHENAMINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER ANTIBACTERIALS			
HYOSCYAMINE SULFATE;METHENAMINE;METHYLTHIONIUM CHLORIDE;PHENYL SALICYLATE;SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC	1 (0.3)	0	1 (0.2)
	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER ANTIBIOTICS FOR TOPICAL USE			
MUPIROCIN	6 (1.6)	2 (1.0)	8 (1.4)
BACITRACIN ZINC;POLYMYXIN B SULFATE	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
FUSIDIC ACID	2 (0.5)	0	2 (0.3)
BACITRACIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER ANTIDEPRESSANTS	34 (8.8)	11 (5.6)	45 (7.7)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER ANTIDEPRESSANTS (Continued)			
VENLAFAXINE	10 (2.6)	3 (1.5)	13 (2.2)
MIRTAZAPINE	9 (2.3)	5 (2.6)	14 (2.4)
TRAZODONE	6 (1.6)	2 (1.0)	8 (1.4)
VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE	3 (0.8)	0	3 (0.5)
BUPROPION HYDROCHLORIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
DULOXETINE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
BUPROPION	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
MIANSERIN HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TRAZODONE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
OTHER ANTIDIARRHEALS			
ACACIA SPP.; GALACTOSE; GLUCOSE; HERBAL NOS; LACTOSE; TRANS- GALACTOOLIGOSACCHARIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
RACECADOTRIL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER ANTIEMETICS			
PROCHLORPERAZINE	64 (16.6)	14 (7.1)	78 (13.4)
	36 (9.4)	7 (3.6)	43 (7.4)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER ANTIEMETICS (Continued)			
PROCHLORPERAZINE EDISYLATE	12 (3.1)	5 (2.6)	17 (2.9)
DRONABINOL	5 (1.3)	1 (0.5)	6 (1.0)
PROMETHAZINE	4 (1.0)	2 (1.0)	6 (1.0)
HYOSCINE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
METOPIMAZINE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
DIMENHYDRINATE	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
MECLOZINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
NABILONE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PROCHLORPERAZINE MALEATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TRIMETHOBENZAMIDE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER ANTIEPILEPTICS			
LEVETIRACETAM	6 (1.6)	2 (1.0)	8 (1.4)
LAMOTRIGINE	5 (1.3)	2 (1.0)	7 (1.2)
LAMOTRIGINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER ANTIFUNGALS FOR TOPICAL USE			
	2 (0.5)	0	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER ANTIFUNGALS FOR TOPICAL USE (Continued)			
TERBINAFINE HYDROCHLORIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
OTHER ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE			
LORATADINE	16 (4.2)	6 (3.1)	22 (3.8)
FEXOFENADINE	11 (2.9)	5 (2.6)	16 (2.8)
DES Loratadine	3 (0.8)	0	3 (0.5)
DES Loratadine	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE;PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER ANTIINFECTIVES			
BORIC ACID;SODIUM BORATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC AGENTS, NON-STEROIDS			
CHONDROITIN;GLUCOSAMINE	16 (4.2)	2 (1.0)	18 (3.1)
GLUCOSAMINE	5 (1.3)	0	5 (0.9)
GLUCOSAMINE SULFATE	5 (1.3)	0	5 (0.9)
COLLAGEN	3 (0.8)	0	3 (0.5)
	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC AGENTS, NON-STEROIDS (Continued)			
METHYLSULFONYLMETHANE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC AGENTS, NON-STEROIDS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MORNIFLUMATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
NABUMETONE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER ANTIMIGRAINE PREPARATIONS			
AMITRIPTYLINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOPIRAMATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
VENLAFAXINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE	0	2 (1.0)	2 (0.3)
METOPROLOL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS			
OLAPARIB	1 (0.3)	4 (2.0)	5 (0.9)
ANAGRELIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ESTRAMUSTINE PHOSPHATE SODIUM	0	2 (1.0)	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER ANTIPSORIATICS FOR TOPICAL USE	1 (0.3)	3 (1.5)	4 (0.7)
BETAMETHASONE DIPROPIONATE;CALCIPOTRIOL MONOHYDRATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BETAMETHASONE;CALCIPOTRIOL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CALCIPOTRIOL	0	2 (1.0)	2 (0.3)
OTHER ANTIPSYCHOTICS	2 (0.5)	0	2 (0.3)
ARIPIPRAZOLE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
OTHER ANTIVIRALS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DOLUTEGRAVIR SODIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER ANXIOLYTICS	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
DULOXETINE	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
DULOXETINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ESCITALOPRAM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ESCITALOPRAM OXALATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS, EXCL. INSULINS	2 (0.5)	0	2 (0.3)
REPAGLINIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER BLOOD PRODUCTS	71 (18.4)	12 (6.1)	83 (14.3)
RED BLOOD CELLS	33 (8.6)	8 (4.1)	41 (7.1)
BLOOD CELLS, PACKED HUMAN	27 (7.0)	4 (2.0)	31 (5.3)
BLOOD, WHOLE	9 (2.3)	2 (1.0)	11 (1.9)
PLATELETS	8 (2.1)	0	8 (1.4)
RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED	6 (1.6)	0	6 (1.0)
PLATELETS, CONCENTRATED	3 (0.8)	0	3 (0.5)
OTHER CARDIAC PREPARATIONS	8 (2.1)	2 (1.0)	10 (1.7)
UBIDECARENONE	7 (1.8)	2 (1.0)	9 (1.5)
ADENOSINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER CENTRALLY ACTING AGENTS	17 (4.4)	9 (4.6)	26 (4.5)
CYCLOBENZAPRINE	8 (2.1)	3 (1.5)	11 (1.9)
CYCLOBENZAPRINE HYDROCHLORIDE	5 (1.3)	3 (1.5)	8 (1.4)
BACLOFEN	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER CENTRALLY ACTING AGENTS (Continued)			
TIZANIDINE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
DIAZEPAM	0	1 (0.5)	1 (0.2)
TIZANIDINE HYDROCHLORIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER CHEMOTHERAPEUTICS			
INGENOL MEBUTATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER CICATRIZANTS			
CADEXOMER IODINE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER COMBINATIONS OF NUTRIENTS			
CARBOHYDRATES NOS;FATS NOS;MINERALS NOS;PROTEINS NOS;VITAMINS NOS	4 (1.0)	2 (1.0)	6 (1.0)
FATTY ACIDS NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FISH OIL	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
OTHER COMBINATIONS OF NUTRIENTS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER COUGH SUPPRESSANTS			
	4 (1.0)	0	4 (0.7)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER COUGH SUPPRESSANTS (Continued)			
BENZONATATE	4 (1.0)	0	4 (0.7)
OTHER CYTOTOXIC ANTIBIOTICS			
CLARITHROMYCIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER DRUGS AFFECTING BONE STRUCTURE AND MINERALIZATION			
DENOSUMAB	134 (34.8)	66 (33.7)	200 (34.4)
OTHER DRUGS FOR CONSTIPATION			
LUBIPROSTONE	4 (1.0)	3 (1.5)	7 (1.2)
GLYCEROL	3 (0.8)	0	3 (0.5)
LINACLOTIDE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
OTHER DRUGS FOR DISORDERS OF THE MUSCULO-SKELETAL SYSTEM			
HYALURONATE SODIUM	0	2 (1.0)	2 (0.3)
ASCORBIC ACID;BOSWELLIA	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
SERRATA;CHONDROITIN;GLUCOSAMINE;MANGANESE;METHYLSULFONYLMETHANE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ASCORBIC ACID;BOSWELLIA	0	1 (0.5)	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	8 (2.1)	2 (1.0)	10 (1.7)
PHLOROGLUCINOL	5 (1.3)	0	5 (0.9)
SIMETICONE	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
OTHER DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, INHALANTS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, INHALANTS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD)	5 (1.3)	2 (1.0)	7 (1.2)
CALCIUM CARBONATE;SODIUM ALGINATE;SODIUM BICARBONATE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
SUCRALFATE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
ALGINIC ACID	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SODIUM ALGINATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	7 (1.8)	3 (1.5)	10 (1.7)
OTHER EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	3 (0.8)	0	3 (0.5)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER EMOLLIENTS AND PROTECTIVES (Continued)			
AMMONIUM LACTATE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
CAMPHOR;MENTHOL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CETOMACROGOL;PARAFFIN, LIQUID;PROPYLENE GLYCOL;WHITE SOFT PARAFFIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MUCOPOLYSACCHARIDE POLYSULFURIC ACID ESTER	1 (0.3)	0	1 (0.2)
GLYCEROL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
GLYCEROL;PARAFFIN, LIQUID;WHITE SOFT PARAFFIN	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER GENERAL ANESTHETICS			
KETAMINE	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
PROPOFOL	2 (0.5)	0	2 (0.3)
PROPOFOL	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
OTHER HORMONE ANTAGONISTS AND RELATED AGENTS			
ABIRATERONE ACETATE	93 (24.2)	60 (30.6)	153 (26.3)
ABIRATERONE	46 (11.9)	38 (19.4)	84 (14.5)
DEGARELIX ACETATE	36 (9.4)	19 (9.7)	55 (9.5)
DEGARELIX	8 (2.1)	1 (0.5)	9 (1.5)
DEGARELIX	6 (1.6)	4 (2.0)	10 (1.7)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER HYPNOTICS AND SEDATIVES	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE;IBUPROFEN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DOXYLAMINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER HYPNOTICS AND SEDATIVES	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PROPIOMAZINE MALEATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER IMMUNOSUPPRESSANTS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER INTESTINAL ADSORBENTS	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
DIOSMECTITE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
GELATIN TANNATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	23 (6.0)	9 (4.6)	32 (5.5)
FISH OIL	12 (3.1)	7 (3.6)	19 (3.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER LIPID MODIFYING AGENTS (Continued)			
EZETIMIBE	5 (1.3)	1 (0.5)	6 (1.0)
OMEGA-3 FATTY ACIDS	4 (1.0)	0	4 (0.7)
EVOLOCUMAB	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FISH OIL;OMEGA-3 FATTY ACIDS	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
OMEGA 9 FATTY ACIDS;OMEGA-3 FATTY ACIDS;OMEGA-6 FATTY ACIDS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER MINERAL PRODUCTS			
BORON CITRATE;CALCIUM CITRATE;COLECALCIFEROL;MAGNESIUM OXIDE;PHYTOMENADIONE;STRONTIUM CITRATE	13 (3.4)	2 (1.0)	15 (2.6)
POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC;SODIUM PHOSPHATE DIBASIC;SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC (ANHYDROUS)	3 (0.8)	0	3 (0.5)
POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC;SODIUM PHOSPHATE DIBASIC;SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC (ANHYDROUS)	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
OTHER MINERAL PRODUCTS	2 (0.5)	0	2 (0.3)
POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC;SODIUM PHOSPHATE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
CALCIUM PHOSPHATE MONOBASIC;MAGNESIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
GLYCEROPHOSPHATE;PHOSPHORIC ACID;SODIUM PHOSPHATE DIBASIC			
POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC;POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC;SODIUM PHOSPHATE DIBASIC;SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER MINERAL PRODUCTS (Continued)			
STRONTIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER NASAL PREPARATIONS	8 (2.1)	3 (1.5)	11 (1.9)
SODIUM CHLORIDE	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
IPRATROPIUM BROMIDE	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
MUPIROCI	2 (0.5)	0	2 (0.3)
OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
ACETYLCARNITINE;ATRACTYLODES LANCEA RHIZOME;CURCUMA LONGA RHIZOME;CYANOCOBALAMIN;FOLIC ACID;PHELLODENDRON AMURENSE BARK;PHOSPHATIDYL CHOLINE;PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE;SCUTELLARIA BAICALENSIS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
GABAPENTIN	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER NON-THERAPEUTIC AUXILIARY PRODUCTS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SORBITAN SESQUIOLEATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	19 (4.9)	4 (2.0)	23 (4.0)
CARMELLOSE	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
ASCORBIC ACID;COPPER CITRATE;TOCOPHERYL ACETATE;XANTOXYL;ZEAXANTHIN;ZINC OXIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
ASCORBIC ACID;TOCOPHERYL ACETATE;XANTOXYL;ZEAXANTHIN;ZINC CARMELLOSE SODIUM	2 (0.5)	0	2 (0.3)
DEXTRAN 70;HYPROMELLOSE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
HYPROMELLOSE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
ARTIFICIAL TEARS [UMBRELLA TERM]	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CARBOMER	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DEXTRAN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MACROGOL 400	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MACROGOL 400;PROPYLENE GLYCOL	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
POLYVINYL ALCOHOL	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
POLYVINYL ALCOHOL;POVIDONE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PROPYLENE GLYCOL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SODIUM CHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
XANTOXYL	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
ASCORBIC ACID;BETACAROTENE;CUPRIC OXIDE;TOCOPHERYL ACETATE;ZINC OXIDE RETINOL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER OPIOIDS	40 (10.4)	20 (10.2)	60 (10.3)
TRAMADOL	36 (9.4)	15 (7.7)	51 (8.8)
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	5 (1.3)	5 (2.6)	10 (1.7)
OTHER PLAIN VITAMIN PREPARATIONS	7 (1.8)	4 (2.0)	11 (1.9)
TOCOPHEROL	6 (1.6)	2 (1.0)	8 (1.4)
BIOTIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE	0	2 (1.0)	2 (0.3)
OTHER PSYCHOSTIMULANTS AND NOOTROPICS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER PSYCHOSTIMULANTS AND NOOTROPICS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
ROCURONIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ROCURONIUM BROMIDE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER SYSTEMIC HEMOSTATICS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DESMOPRESSIN ACETATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
NADH	0	1 (0.5)	1 (0.2)
PYRROLOQUINOLINE QUINONE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	2 (0.5)	0	2 (0.3)
MENTHOL	2 (0.5)	0	2 (0.3)
OTHER UROLOGICALS	6 (1.6)	2 (1.0)	8 (1.4)
PHENAZOPYRIDINE HYDROCHLORIDE	4 (1.0)	0	4 (0.7)
PENTOSAN POLYSULFATE SODIUM	2 (0.5)	0	2 (0.3)
PENTOSAN POLYSULFATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
PHENAZOPYRIDINE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER VASODILATORS USED IN CARDIAC DISEASES	0	1 (0.5)	1 (0.2)
NICORANDIL	0	1 (0.5)	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER VIRAL VACCINES	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER VIRAL VACCINES	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OXAZOL, THIAZINE, AND TRIAZINE DERIVATIVES	1 (0.3)	0	1 (0.2)
METAXALONE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OXICAMS	2 (0.5)	5 (2.6)	7 (1.2)
MELOXICAM	2 (0.5)	5 (2.6)	7 (1.2)
PARASYMPATHOMIMETICS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PILOCARPINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PENICILLINS WITH EXTENDED SPECTRUM	24 (6.2)	4 (2.0)	28 (4.8)
AMOXICILLIN	18 (4.7)	3 (1.5)	21 (3.6)
PIVMCILLINAM	3 (0.8)	0	3 (0.5)
AMOXICILLIN TRIHYDRATE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
AMPICILLIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PERIPHERAL OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
PERIPHERAL OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS (Continued)			
NALOXEGOL OXALATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PHENOTHIAZINES WITH ALIPHATIC SIDE-CHAIN			
LEVOMEPRMAZINE	0	2 (1.0)	2 (0.3)
	0	2 (1.0)	2 (0.3)
PHENOTHIAZINES WITH PIPERAZINE STRUCTURE			
PROCHLORPERAZINE MALEATE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
	2 (0.5)	0	2 (0.3)
PHENYLALKYLAMINE DERIVATIVES			
VERAPAMIL	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
PHENYLPIPERIDINE DERIVATIVES			
FENTANYL	26 (6.8)	15 (7.7)	41 (7.1)
FENTANYL CITRATE	25 (6.5)	15 (7.7)	40 (6.9)
	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
PIPERAZINE DERIVATIVES			
CETIRIZINE HYDROCHLORIDE	20 (5.2)	10 (5.1)	30 (5.2)
	11 (2.9)	3 (1.5)	14 (2.4)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
PIPERAZINE DERIVATIVES (Continued)			
CETIRIZINE	4 (1.0)	5 (2.6)	9 (1.5)
MECLOZINE	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
HYDROXYZINE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
PLATELET AGGREGATION INHIBITORS EXCL. HEPARIN			
ACETYLSALICYLIC ACID	85 (22.1)	28 (14.3)	113 (19.4)
ACETYLSALICYLATE LYSINE	72 (18.7)	22 (11.2)	94 (16.2)
CLOPIDOGREL	11 (2.9)	4 (2.0)	15 (2.6)
CLOPIDOGREL BISULFATE	4 (1.0)	2 (1.0)	6 (1.0)
CARBASALATE CALCIUM	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)
CILOSTAZOL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CLOPIDOGREL HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DIPYRIDAMOLE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TICAGRELOR	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
POTASSIUM	45 (11.7)	13 (6.6)	58 (10.0)
POTASSIUM CHLORIDE	32 (8.3)	9 (4.6)	41 (7.1)
POTASSIUM	8 (2.1)	2 (1.0)	10 (1.7)
POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
POTASSIUM BICARBONATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
POTASSIUM CITRATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
POTASSIUM GLUCONATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PREGNADIEN DERIVATIVES	0	1 (0.5)	1 (0.2)
MEGESTROL ACETATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
PREPARATIONS INHIBITING URIC ACID PRODUCTION	20 (5.2)	6 (3.1)	26 (4.5)
ALLOPURINOL	19 (4.9)	6 (3.1)	25 (4.3)
FEBUXOSTAT	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PREPARATIONS WITH NO EFFECT ON URIC ACID METABOLISM	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
COLCHICINE	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
PREPARATIONS WITH SALICYLIC ACID DERIVATIVES	0	1 (0.5)	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
PREPARATIONS WITH SALICYLIC ACID DERIVATIVES (Continued)			
METHYL SALICYLATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
PROGESTOGENS			
MEDROXYPROGESTERONE	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
MEDROXYPROGESTERONE ACETATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MEGESTROL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PROLACTINE INHIBITORS			
CABERGOLINE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
PROPIONIC ACID DERIVATIVES			
IBUPROFEN	95 (24.7)	43 (21.9)	138 (23.8)
NAPROXEN	64 (16.6)	31 (15.8)	95 (16.4)
NAPROXEN SODIUM	20 (5.2)	8 (4.1)	28 (4.8)
KETOPROFEN	15 (3.9)	5 (2.6)	20 (3.4)
PROPULSIVES			
	60 (15.6)	14 (7.1)	74 (12.7)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
PROPULSIVES (Continued)			
METOCLOPRAMIDE	24 (6.2)	6 (3.1)	30 (5.2)
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	23 (6.0)	5 (2.6)	28 (4.8)
DOMPERIDONE	11 (2.9)	1 (0.5)	12 (2.1)
ALIZAPRIDE	4 (1.0)	2 (1.0)	6 (1.0)
ALIZAPRIDE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
PROSTAGLANDIN ANALOGUES			
LATANOPROST	11 (2.9)	3 (1.5)	14 (2.4)
LATANOPROST	8 (2.1)	0	8 (1.4)
BIMATOPROST	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
TRAVOPROST	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
PROTON PUMP INHIBITORS			
OMEPRAZOLE	136 (35.3)	71 (36.2)	207 (35.6)
PANTOPRAZOLE	60 (15.6)	31 (15.8)	91 (15.7)
PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE	24 (6.2)	8 (4.1)	32 (5.5)
PANTOPRAZOLE	21 (5.5)	18 (9.2)	39 (6.7)
ESOMEPRAZOLE	16 (4.2)	4 (2.0)	20 (3.4)
LANSOPRAZOLE	14 (3.6)	8 (4.1)	22 (3.8)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
PROTON PUMP INHIBITORS (Continued)			
DEXLANSOPRAZOLE	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	3 (0.8)	4 (2.0)	7 (1.2)
RABEPRAZOLE SODIUM	2 (0.5)	0	2 (0.3)
RABEPRAZOLE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PROTON PUMP INHIBITORS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
PURINE ANALOGUES			
MERCAPTOPYRIMIDINE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
PURINE DERIVATIVES			
PENTOXIFYLLINE	3 (0.8)	0	3 (0.5)
PYRAZOLONES			
METAMIZOLE SODIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PYRIMIDINE ANALOGUES			
FLUOROURACIL	0	1 (0.5)	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
QUININE AND DERIVATIVES	1 (0.3)	0	1 (0.2)
QUININE SULFATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
RENIN-INHIBITORS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ALISKIREN FUMARATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
SALICYLIC ACID AND DERIVATIVES	5 (1.3)	2 (1.0)	7 (1.2)
ACETYLSALICYLIC ACID	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
ACETYLSALICYLIC ACID;CITRIC ACID;SODIUM BICARBONATE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
SECOND-GENERATION CEPHALOSPORINS	3 (0.8)	0	3 (0.5)
CEFUROXIME	2 (0.5)	0	2 (0.3)
CEFUROXIME AXETIL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SELECTIVE BETA-2-ADRENORECEPTOR AGONISTS	28 (7.3)	5 (2.6)	33 (5.7)
SALBUTAMOL	20 (5.2)	3 (1.5)	23 (4.0)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
SELECTIVE BETA-2-ADRENORECEPTOR AGONISTS (Continued)			
SALBUTAMOL SULFATE	6 (1.6)	2 (1.0)	8 (1.4)
FORMOTEROL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FORMOTEROL FUMARATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SALMETEROL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SELECTIVE IMMUNOSUPPRESSANTS			
APREMILAST	0	1 (0.5)	1 (0.2)
SELECTIVE SEROTONIN (5HT1) AGONISTS			
SUMATRIPTAN	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
RIZATRIPTAN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS			
ESCITALOPRAM OXALATE	28 (7.3)	12 (6.1)	40 (6.9)
SERTRALINE	7 (1.8)	0	7 (1.2)
CITALOPRAM	6 (1.6)	4 (2.0)	10 (1.7)
CITALOPRAM HYDROBROMIDE	4 (1.0)	2 (1.0)	6 (1.0)
	3 (0.8)	0	3 (0.5)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS (Continued)			
SERTRALINE HYDROCHLORIDE	3 (0.8)	0	3 (0.5)
ESCITALOPRAM	2 (0.5)	3 (1.5)	5 (0.9)
PAROXETINE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
FLUOXETINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FLUOXETINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PAROXETINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	3 (1.5)	4 (0.7)
SELENIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SELENIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SEROTONIN (5HT3) ANTAGONISTS			
ONDANSETRON	183 (47.5)	26 (13.3)	209 (36.0)
ONDANSETRON HYDROCHLORIDE	5 (1.3)	1 (0.5)	6 (1.0)
GRANISETRON	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
GRANISETRON HYDROCHLORIDE	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
SILICONE PRODUCTS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CASTOR OIL, HYDROGENATED;CYCLOMETHICONE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
5;DIMETHICONOL;ETHYLHEXYL PALMITATE;TOCOPHERYL ACETATE			
SILVER COMPOUNDS	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
SILVER NITRATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CARMELLOSE SODIUM;SILVER	0	1 (0.5)	1 (0.2)
SODIUM	2 (0.5)	0	2 (0.3)
SODIUM CHLORIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 (SGLT2) INHIBITORS	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
DAPAGLIFLOZIN PROPANEDIOL MONOHYDRATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
EMPAGLIFLOZIN	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
SOFT PARAFFIN AND FAT PRODUCTS	0	2 (1.0)	2 (0.3)
PARAFFIN, LIQUID	0	1 (0.5)	1 (0.2)
PARAFFIN, LIQUID;WOOL ALCOHOLS	0	1 (0.5)	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
<b>SOFTENERS, EMOLLIENTS</b>	37 (9.6)	11 (5.6)	48 (8.3)
DOCUSATE SODIUM	25 (6.5)	9 (4.6)	34 (5.9)
DOCUSATE	11 (2.9)	2 (1.0)	13 (2.2)
DOCUSATE CALCIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PARAFFIN, LIQUID	1 (0.3)	0	1 (0.2)
<b>SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE</b>	9 (2.3)	1 (0.5)	10 (1.7)
CALCIUM CHLORIDE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE	5 (1.3)	1 (0.5)	6 (1.0)
SODIUM CHLORIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE;MAGNESIUM CHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
HEXAHYDRATE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM ACETATE			
TRIHYDRATE;SODIUM CHLORIDE			
GLUCOSE;POTASSIUM CHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
<b>SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION</b>	7 (1.8)	0	7 (1.2)
GLUCOSE	5 (1.3)	0	5 (0.9)
AMINO ACIDS NOS	2 (0.5)	0	2 (0.3)
<b>SOMATOSTATIN AND ANALOGUES</b>	0	1 (0.5)	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
SOMATOSTATIN AND ANALOGUES (Continued)			
OCTREOTIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
STREPTOGRAMINS			
PRISTINAMYCIN	0	1 (0.5)	1 (0.2)
SUBSTITUTED ALKYLAMINES			
CHLORPHENAMINE MALEATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
SULFONAMIDES			
SULFADIAZINE SILVER	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SULFONAMIDES, PLAIN			
FUROSEMIDE	49 (12.7)	28 (14.3)	77 (13.3)
BUMETANIDE	43 (11.2)	26 (13.3)	69 (11.9)
CHLORTALIDONE	4 (1.0)	0	4 (0.7)
INDAPAMIDE	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
TORASEMIDE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
	0	1 (0.5)	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
SULFONYLUREAS	17 (4.4)	8 (4.1)	25 (4.3)
GLIMEPIRIDE	7 (1.8)	6 (3.1)	13 (2.2)
GLIPIZIDE	7 (1.8)	1 (0.5)	8 (1.4)
GLICLAZIDE	4 (1.0)	0	4 (0.7)
GLIBENCLAMIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
SYMPATHOMIMETICS	4 (1.0)	0	4 (0.7)
PSEUDOEPHEDRINE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
BROMPHENIRAMINE MALEATE;PHENYLPROPANOLAMINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SYMPATHOMIMETICS IN GLAUCOMA THERAPY	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
BRIMONIDINE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
BRIMONIDINE TARTRATE	0	2 (1.0)	2 (0.3)
SYNTHETIC ANTICHOLINERGICS, ESTERS WITH TERTIARY AMINO GROUP	2 (0.5)	0	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
SYNTHETIC ANTICHOLINERGICS, ESTERS WITH TERTIARY AMINO GROUP (Continued)			
DICYCLOVERINE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
SYNTHETIC ANTICHOLINERGICS, QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS			
GLYCOPYRRONIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TAXANES			
CABAZITAXEL	3 (0.8)	0	3 (0.5)
TECHNETIUM (99MTC) COMPOUNDS			
TECHNETIUM TC 99M MEDRONATE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
SODIUM PERTECHNETATE (99M TC)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TESTOSTERONE-5-ALPHA REDUCTASE INHIBITORS			
DUTASTERIDE	5 (1.3)	3 (1.5)	8 (1.4)
FINASTERIDE	5 (1.3)	5 (2.6)	10 (1.7)
TETANUS VACCINES			
	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
TETANUS VACCINES (Continued)			
TETANUS VACCINES	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TETRACYCLINES	6 (1.6)	2 (1.0)	8 (1.4)
DOXYCYCLINE	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
DOXYCYCLINE HYCLATE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
MINOCYCLINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DEMECLOCYCLINE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
THIAZIDES AND POTASSIUM IN COMBINATION	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
BENDROFLUMETHIAZIDE;POTASSIUM	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
BENDROFLUMETHIAZIDE;POTASSIUM CHLORIDE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
THIAZIDES, PLAIN	17 (4.4)	5 (2.6)	22 (3.8)
HYDROCHLOROTHIAZIDE	17 (4.4)	5 (2.6)	22 (3.8)
THIAZOLIDINEDIONES	3 (0.8)	0	3 (0.5)
PIOGLITAZONE	2 (0.5)	0	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
THIAZOLIDINEDIONES (Continued)			
PIOGLITAZONE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
THIRD-GENERATION CEPHALOSPORINS			
CEFTRIAXONE	15 (3.9)	4 (2.0)	19 (3.3)
CEFTRIAXONE SODIUM	7 (1.8)	3 (1.5)	10 (1.7)
CEFDINIR	5 (1.3)	1 (0.5)	6 (1.0)
CEFIXIME	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CEFOTAXIME SODIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CEFPODOXIME	1 (0.3)	0	1 (0.2)
THYROID HORMONES			
LEVOTHYROXINE	37 (9.6)	9 (4.6)	46 (7.9)
LEVOTHYROXINE SODIUM	25 (6.5)	2 (1.0)	27 (4.6)
LIOTHYRONINE SODIUM	12 (3.1)	7 (3.6)	19 (3.3)
	0	1 (0.5)	1 (0.2)
TRIAZOLE DERIVATIVES			
FLUCONAZOLE	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
TRIMETHOPRIM AND DERIVATIVES	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TRIMETHOPRIM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF-) INHIBITORS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ETANERCEPT	0	1 (0.5)	1 (0.2)
URINARY CONCREMENT SOLVENTS	2 (0.5)	0	2 (0.3)
SODIUM BICARBONATE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
VARIOUS ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	18 (4.7)	4 (2.0)	22 (3.8)
ANETHOLE TRITHIONE	5 (1.3)	0	5 (0.9)
PHOSPHORUS	5 (1.3)	1 (0.5)	6 (1.0)
UBIDECARENONE	5 (1.3)	2 (1.0)	7 (1.2)
SODIUM BICARBONATE	3 (0.8)	0	3 (0.5)
PROBIOTICS NOS	0	1 (0.5)	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
VITAMIN A, PLAIN RETINOL	2 (0.5) 2 (0.5)	0 0	2 (0.3) 2 (0.3)
VITAMIN B-COMPLEX WITH MINERALS IRON;VITAMIN B COMPLEX	0 0	1 (0.5) 1 (0.5)	1 (0.2) 1 (0.2)
VITAMIN B-COMPLEX WITH VITAMIN C ASCORBIC ACID;VITAMIN B COMPLEX	2 (0.5) 2 (0.5)	2 (1.0) 1 (0.5)	4 (0.7) 3 (0.5)
ASCORBIC ACID;CALCIUM PANTOTHENATE;NICOTINAMIDE;PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE;RIBOFLAVIN;THIAMINE MONONITRATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
VITAMIN B-COMPLEX, PLAIN VITAMIN B COMPLEX	7 (1.8) 7 (1.8)	5 (2.6) 5 (2.6)	12 (2.1) 12 (2.1)
VITAMIN B1 IN COMBINATION WITH VITAMIN B6 AND/OR VITAMIN B12 CYANOCOBALAMIN;PYRIDOXINE;THIAMINE	3 (0.8) 2 (0.5)	0 0	3 (0.5) 2 (0.3)
PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE;THIAMINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
VITAMIN B1, PLAIN	4 (1.0)	0	4 (0.7)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
VITAMIN B1, PLAIN (Continued)			
THIAMINE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
THIAMINE HYDROCHLORIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
VITAMIN B12 (CYANOCOBALAMIN AND ANALOGUES)			
CYANOCOBALAMIN	22 (5.7)	14 (7.1)	36 (6.2)
VITAMIN B12 NOS	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
HYDROXOCOBALAMIN	0	2 (1.0)	2 (0.3)
VITAMIN D AND ANALOGUES			
COLECALCIFEROL	72 (18.7)	33 (16.8)	105 (18.1)
VITAMIN D NOS	41 (10.6)	17 (8.7)	58 (10.0)
ERGOCALCIFEROL	7 (1.8)	2 (1.0)	9 (1.5)
ALFACALCIDOL	2 (0.5)	0	2 (0.3)
VITAMIN K			
MENAQUINONE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PHYTOMENADIONE	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
VITAMIN K ANTAGONISTS	3 (0.8)	6 (3.1)	9 (1.5)
WARFARIN	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
PHENPROCOUMON	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
WARFARIN SODIUM	0	3 (1.5)	3 (0.5)
VITAMINS WITH MINERALS	9 (2.3)	3 (1.5)	12 (2.1)
ASCORBIC ACID;BETACAROTENE;CUPRIC OXIDE;TOCOPHERYL ACETATE;ZINC OXIDE	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
ASCORBIC ACID;BETACAROTENE;COPPER;TOCOFERSOLAN;ZINC MINERALS NOS;VITAMINS NOS	2 (0.5)	0	2 (0.3)
ASCORBIC ACID;BETACAROTENE;MANGANESE GLUCONATE;NICOTINAMIDE;SELENIUM;TOCOPHERYL ACETATE;ZINC GLUCONATE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
ASCORBIC ACID;BETACAROTENE;MANGANESE GLUCONATE;NICOTINAMIDE;SELENIUM;TOCOPHERYL ACETATE;ZINC GLUCONATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ASCORBIC ACID;CALCIUM CARBONATE;CALCIUM PANTOTHENATE;CALCIUM PHOSPHATE;CHROMIUM;CYANOCOBALAMIN;FOLIC ACID;MAGNESIUM CARBONATE;MAGNESIUM HYDROXIDE;MANGANESE GLUCONATE;NICOTINIC ACID;POTASSIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.11.1.2.1b Concomitant medications during randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
VITAMINS WITH MINERALS (Continued)			
ASCORBIC ACID;BETACAROTENE;SELENIUM;TOCOPHEROL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
BIOFLAVONOIDS NOS;VITAMINS NOS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
WART AND ANTI-CORN PREPARATIONS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SALICYLIC ACID	1 (0.3)	0	1 (0.2)
WATERSOLUBLE, NEPHROTROPIC, LOW OSMOLAR X-RAY CONTRAST MEDIA	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
IOPAMIDOL	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
ZINC	4 (1.0)	0	4 (0.7)
ZINC	4 (1.0)	0	4 (0.7)
ZINC PRODUCTS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CALAMINE;MENTHOL;ZINC OXIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications are all medications starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-11-1-2-1b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-med.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

**Anhang 4-G.9: Wirkstoffe als Teil von BSC/BSoC (PFS-FAS)**

Table 14.3.5.6.1b Concomitant medications indicated as study best supportive/best standard of care (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
Number of patients with at least one concomitant medication indicated as study BSC/BSoC	369 (95.8)	164 (83.7)	533 (91.7)
ACETIC ACID DERIVATIVES AND RELATED SUBSTANCES	11 (2.9)	10 (5.1)	21 (3.6)
DICLOFENAC	5 (1.3)	3 (1.5)	8 (1.4)
DICLOFENAC SODIUM	5 (1.3)	3 (1.5)	8 (1.4)
KETOROLAC	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DICLOFENAC;MISOPROSTOL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ETODOLAC	0	1 (0.5)	1 (0.2)
INDOMETACIN	0	1 (0.5)	1 (0.2)
KETOROLAC TROMETHAMINE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	53 (13.8)	31 (15.8)	84 (14.5)
TAMSULOSIN	27 (7.0)	10 (5.1)	37 (6.4)
TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	25 (6.5)	13 (6.6)	38 (6.5)
ALFUZOSIN	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
ALFUZOSIN HYDROCHLORIDE	0	2 (1.0)	2 (0.3)
DOXAZOSIN	0	1 (0.5)	1 (0.2)
DOXAZOSIN MESILATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
SILODOSIN	0	3 (1.5)	3 (0.5)
SOLIFENACIN;TAMSULOSIN	0	1 (0.5)	1 (0.2)
TERAZOSIN	0	1 (0.5)	1 (0.2)
AMINO ACIDS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TRANEXAMIC ACID	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ANILIDES	154 (40.0)	74 (37.8)	228 (39.2)
PARACETAMOL	147 (38.2)	72 (36.7)	219 (37.7)
DIPHENHYDRAMINE	3 (0.8)	0	3 (0.5)
HYDROCHLORIDE;PARACETAMOL			
ACETYLSALICYLIC ACID;CAFFEINE;PARACETAMOL	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
CHLORPHENAMINE MALEATE;PARACETAMOL	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications indicated as BSC/BSoC are all medications indicated as BSC/BSoC (per sponsor pre-specified list) starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-5-6-1b 2024-07-03 11:22

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-cm.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.5.6.1b Concomitant medications indicated as study best supportive/best standard of care (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE;PARACETAMOL;PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DIPHENHYDRAMINE;PARACETAMOL BUTALBITAL;CAFFEINE;PARACETAMOL DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE;DOXYLAMINE SUCCINATE;EPHEDRINE SULFATE;ETHANOL;PARACETAMOL DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE;GUAIFENESIN;PARACETAMOL;PSEUD OEPHEDRINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3) 0 0 0 0 0 0	0 1 (0.5) 1 (0.5) 1 (0.5) 1 (0.5) 1 (0.5) 1 (0.5)	1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2)
ANTI-ANDROGENS	124 (32.2)	78 (39.8)	202 (34.8)
ENZALUTAMIDE	105 (27.3)	71 (36.2)	176 (30.3)
BICALUTAMIDE	12 (3.1)	8 (4.1)	20 (3.4)
APALUTAMIDE	8 (2.1)	0	8 (1.4)
DAROLUTAMIDE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
ANTIANDROGENS, PLAIN	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
CYPROTERONE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
CYPROTERONE ACETATE	0	2 (1.0)	2 (0.3)
ANTICORTICOSTEROIDS	1 (0.3)	4 (2.0)	5 (0.9)
KETOCONAZOLE	1 (0.3)	4 (2.0)	5 (0.9)
ANTIPROPULSIVES	33 (8.6)	7 (3.6)	40 (6.9)
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	22 (5.7)	4 (2.0)	26 (4.5)
LOPERAMIDE	12 (3.1)	3 (1.5)	15 (2.6)
BISMUTH PREPARATIONS	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
BISMUTH SUBSALICYLATE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
BISPHOSPHONATES	35 (9.1)	23 (11.7)	58 (10.0)
ZOLEDRONIC ACID	28 (7.3)	19 (9.7)	47 (8.1)
ALENDRONATE SODIUM	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)
ALENDRONIC ACID	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
RISEDRONATE SODIUM	2 (0.5)	0	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications indicated as BSC/BSoC are all medications indicated as BSC/BSoC (per sponsor pre-specified list) starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-5-6-1b 2024-07-03 11:22

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-cm.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.5.6.1b Concomitant medications indicated as study best supportive/best standard of care (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
BISPHOSPHONATES, COMBINATIONS	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
CALCIUM CARBONATE;RISEDRONATE SODIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ALENDRONATE SODIUM;VITAMIN D NOS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
BLOOD SUBSTITUTES AND PLASMA PROTEIN FRACTIONS	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
ALBUMIN HUMAN	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
COLONY STIMULATING FACTORS	7 (1.8)	3 (1.5)	10 (1.7)
PEGFILGRASTIM	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)
FILGRASTIM	2 (0.5)	0	2 (0.3)
FILGRASTIM SNDZ	2 (0.5)	0	2 (0.3)
LENOGRASTIM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CORTICOSTEROIDS ACTING LOCALLY	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BUDESONIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
COXIBS	5 (1.3)	5 (2.6)	10 (1.7)
CELECOXIB	5 (1.3)	5 (2.6)	10 (1.7)
DIAZEPINES, OXAZEPINES, THIAZEPINES AND OXEPINES	7 (1.8)	6 (3.1)	13 (2.2)
OLANZAPINE	7 (1.8)	6 (3.1)	13 (2.2)
DIPHENYLPROPYLAMINE DERIVATIVES	7 (1.8)	2 (1.0)	9 (1.5)
METHADONE	7 (1.8)	1 (0.5)	8 (1.4)
METHADONE HYDROCHLORIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ELECTROLYTE SOLUTIONS	33 (8.6)	7 (3.6)	40 (6.9)
SODIUM CHLORIDE	27 (7.0)	4 (2.0)	31 (5.3)
MAGNESIUM SULFATE	3 (0.8)	0	3 (0.5)
POTASSIUM CHLORIDE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications indicated as BSC/BSoC are all medications indicated as BSC/BSoC (per sponsor pre-specified list) starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-5-6-1b 2024-07-03 11:22

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-cm.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

Table 14.3.5.6.1b Concomitant medications indicated as study best supportive/best standard of care (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
ELECTROLYTE SOLUTIONS (Continued)			
POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SODIUM BICARBONATE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
SODIUM PHOSPHATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CALCIUM GLUCONATE	0	2 (1.0)	2 (0.3)
ESTROGENS			
ESTRADIOL	7 (1.8)	0	7 (1.2)
DIETHYLSTILBESTROL	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
GLUCOCORTICOIDS			
PREDNISONE	123 (31.9)	59 (30.1)	182 (31.3)
DEXAMETHASONE	114 (29.6)	28 (14.3)	142 (24.4)
PREDNISOLONE	38 (9.9)	24 (12.2)	62 (10.7)
HYDROCORTISONE	10 (2.6)	4 (2.0)	14 (2.4)
METHYLPREDNISOLONE	4 (1.0)	4 (2.0)	8 (1.4)
BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
CORTISONE	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
DEXAMETHASONE SODIUM SUCCINATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TRIAMCINOLONE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
DEXAMETHASONE ACETATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
METHYLPREDNISOLONE ACETATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
GONADOTROPIN RELEASING HORMONE ANALOGUES			
LEUPRORELIN ACETATE	184 (47.8)	72 (36.7)	256 (44.1)
LEUPRORELIN	63 (16.4)	28 (14.3)	91 (15.7)
GOSERELIN	47 (12.2)	19 (9.7)	66 (11.4)
TRIPTORELIN ACETATE	17 (4.4)	10 (5.1)	27 (4.6)
TRIPTORELIN EMBONATE	12 (3.1)	5 (2.6)	17 (2.9)
TRIPTORELIN	6 (1.6)	3 (1.5)	9 (1.5)
GOSERELIN ACETATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BUSERELIN ACETATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications indicated as BSC/BSoC are all medications indicated as BSC/BSoC (per sponsor pre-specified list) starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-5-6-1b 2024-07-03 11:22

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-cm.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

Table 14.3.5.6.1b Concomitant medications indicated as study best supportive/best standard of care (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
HERBAL DRUGS USED IN BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SERENOA REPENS EXTRACT	1 (0.3)	0	1 (0.2)
IRON BIVALENT, ORAL PREPARATIONS	16 (4.2)	14 (7.1)	30 (5.2)
FERROUS SULFATE	10 (2.6)	8 (4.1)	18 (3.1)
IRON	4 (1.0)	4 (2.0)	8 (1.4)
ASCORBIC ACID;IRON	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FERROUS GLUCONATE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
FERROUS FUMARATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
IRON IN COMBINATION WITH FOLIC ACID	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FOLIC ACID;IRON PIDOLATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
IRON IN OTHER COMBINATIONS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
FERROUS GLUCONATE;HERBAL NOS;VITAMINS NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
IRON TRIVALENT, ORAL PREPARATIONS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
IRON	1 (0.3)	0	1 (0.2)
IRON, PARENTERAL PREPARATIONS	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
FERRIC CARBOXYMALTOSE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
IRON	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MEDICAL GASES	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
OXYGEN	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
NATURAL OPIUM ALKALOIDS	126 (32.7)	62 (31.6)	188 (32.4)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	45 (11.7)	23 (11.7)	68 (11.7)
OXYCODONE	43 (11.2)	13 (6.6)	56 (9.6)
MORPHINE	22 (5.7)	17 (8.7)	39 (6.7)
HYDROMORPHONE	17 (4.4)	7 (3.6)	24 (4.1)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications indicated as BSC/BSoC are all medications indicated as BSC/BSoC (per sponsor pre-specified list) starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-5-6-1b 2024-07-03 11:22

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-cm.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

Table 14.3.5.6.1b Concomitant medications indicated as study best supportive/best standard of care (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
NATURAL OPIUM ALKALOIDS (Continued)			
MORPHINE SULFATE	17 (4.4)	13 (6.6)	30 (5.2)
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	14 (3.6)	3 (1.5)	17 (2.9)
HYDROCODONE	6 (1.6)	2 (1.0)	8 (1.4)
MORPHINE SULFATE PENTAHYDRATE	4 (1.0)	3 (1.5)	7 (1.2)
CODEINE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
NALOXONE HYDROCHLORIDE; OXYCODONE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
NOT CODED			
MEGESTROL	15 (3.9)	2 (1.0)	17 (2.9)
MEGESTROL ACETATE	7 (1.8)	2 (1.0)	9 (1.5)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, PLAIN	6 (1.6)	0	6 (1.0)
	2 (0.5)	0	2 (0.3)
OPIOIDS IN COMBINATION WITH NON-OPIOID ANALGESICS			
HYDROCODONE; PARACETAMOL	61 (15.8)	33 (16.8)	94 (16.2)
HYDROCODONE BITARTRATE; PARACETAMOL	20 (5.2)	8 (4.1)	28 (4.8)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE; PARACETAMOL	18 (4.7)	10 (5.1)	28 (4.8)
CODEINE PHOSPHATE; PARACETAMOL	10 (2.6)	7 (3.6)	17 (2.9)
CODEINE; PARACETAMOL	7 (1.8)	4 (2.0)	11 (1.9)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE; OXYCODONE TEREPHTHALATE; PARACETAMOL	5 (1.3)	0	5 (0.9)
PAPAVER SOMNIFERUM; PARACETAMOL	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
PARACETAMOL; TRAMADOL HYDROCHLORIDE	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
DIHYDROCODEINE; PARACETAMOL	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
CAFFEINE; PAPAVER SOMNIFERUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
LATEX; PARACETAMOL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
CODEINE PHOSPHATE; DOXYLAMINE SUCCINATE; PARACETAMOL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OXYCODONE; PARACETAMOL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
ORIPAVINE DERIVATIVES			
BUPRENORPHINE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
	2 (0.5)	0	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications indicated as BSC/BSoC are all medications indicated as BSC/BSoC (per sponsor pre-specified list) starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-5-6-1b 2024-07-03 11:22

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-cm.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

Table 14.3.5.6.1b Concomitant medications indicated as study best supportive/best standard of care (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	22 (5.7)	21 (10.7)	43 (7.4)
PREGABALIN	18 (4.7)	19 (9.7)	37 (6.4)
AMITRIPTYLINE	2 (0.5)	3 (1.5)	5 (0.9)
AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
NEFOPAM HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CARBAMAZEPINE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER ANTI-PARATHYROID AGENTS	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CINACALCET	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER ANTIANEMIC PREPARATIONS	8 (2.1)	1 (0.5)	9 (1.5)
EPOETIN ALFA	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
DARBEPOETIN ALFA	2 (0.5)	0	2 (0.3)
EPOETIN ZETA	2 (0.5)	0	2 (0.3)
EPOETIN ALFA EPBX	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER ANTIDIARRHEALS	2 (0.5)	0	2 (0.3)
ACACIA SPP.; GALACTOSE; GLUCOSE; HERBAL NOS; LACTOSE; TRANS-GALACTOOLIGOSACCHARIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
RACECADOTRIL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER ANTIEMETICS	58 (15.1)	14 (7.1)	72 (12.4)
PROCHLORPERAZINE	36 (9.4)	7 (3.6)	43 (7.4)
PROCHLORPERAZINE EDISYLATE	12 (3.1)	5 (2.6)	17 (2.9)
PROMETHAZINE	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
HYOSCINE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
METOPIMAZINE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
DIMENHYDRINATE	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
MECLOZINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PROCHLORPERAZINE MALEATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TRIMETHOBENZAMIDE HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications indicated as BSC/BSoC are all medications indicated as BSC/BSoC (per sponsor pre-specified list) starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-5-6-1b 2024-07-03 11:22

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-cm.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.5.6.1b Concomitant medications indicated as study best supportive/best standard of care (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoc (N=385) n (%)	BSC/BSoc only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
OTHER ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC AGENTS, NON-STEROIDS	0	1 (0.5)	1 (0.2)
MORNIFLUMATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER BLOOD PRODUCTS	63 (16.4)	10 (5.1)	73 (12.6)
RED BLOOD CELLS	30 (7.8)	7 (3.6)	37 (6.4)
BLOOD CELLS, PACKED HUMAN BLOOD, WHOLE	24 (6.2)	3 (1.5)	27 (4.6)
PLATELETS	8 (2.1)	2 (1.0)	10 (1.7)
RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED PLATELETS, CONCENTRATED	7 (1.8)	0	7 (1.2)
PLATELETS, CONCENTRATED	5 (1.3)	0	5 (0.9)
PLATELETS, CONCENTRATED	2 (0.5)	0	2 (0.3)
OTHER DRUGS AFFECTING BONE STRUCTURE AND MINERALIZATION	134 (34.8)	66 (33.7)	200 (34.4)
DENOSUMAB	134 (34.8)	66 (33.7)	200 (34.4)
OTHER HORMONE ANTAGONISTS AND RELATED AGENTS	90 (23.4)	60 (30.6)	150 (25.8)
ABIRATERONE ACETATE	45 (11.7)	38 (19.4)	83 (14.3)
ABIRATERONE	34 (8.8)	19 (9.7)	53 (9.1)
DEGARELIX ACETATE	8 (2.1)	1 (0.5)	9 (1.5)
DEGARELIX	6 (1.6)	4 (2.0)	10 (1.7)
OTHER OPIOIDS	40 (10.4)	19 (9.7)	59 (10.2)
TRAMADOL	36 (9.4)	15 (7.7)	51 (8.8)
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	5 (1.3)	4 (2.0)	9 (1.5)
OXICAMS	2 (0.5)	5 (2.6)	7 (1.2)
MELOXICAM	2 (0.5)	5 (2.6)	7 (1.2)
PHENOTHIAZINES WITH ALIPHATIC SIDE-CHAIN	0	2 (1.0)	2 (0.3)
LEVOMEPRMAZINE	0	2 (1.0)	2 (0.3)
PHENYLPIPERIDINE DERIVATIVES	26 (6.8)	13 (6.6)	39 (6.7)
FENTANYL	25 (6.5)	13 (6.6)	38 (6.5)
FENTANYL CITRATE	3 (0.8)	0	3 (0.5)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoc' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications indicated as BSC/BSoc are all medications indicated as BSC/BSoc (per sponsor pre-specified list) starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-5-6-1b 2024-07-03 11:22

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-cm.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

Table 14.3.5.6.1b Concomitant medications indicated as study best supportive/best standard of care (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
PREGNADIEN DERIVATIVES	0	1 (0.5)	1 (0.2)
MEGESTROL ACETATE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
PROGESTOGENS	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
MEDROXYPROGESTERONE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MEDROXYPROGESTERONE ACETATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
MEGESTROL	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
PROPIONIC ACID DERIVATIVES	95 (24.7)	43 (21.9)	138 (23.8)
IBUPROFEN	64 (16.6)	31 (15.8)	95 (16.4)
NAPROXEN	20 (5.2)	8 (4.1)	28 (4.8)
NAPROXEN SODIUM	15 (3.9)	5 (2.6)	20 (3.4)
KETOPROFEN	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
PROPULSIVES	60 (15.6)	13 (6.6)	73 (12.6)
METOCLOPRAMIDE	24 (6.2)	6 (3.1)	30 (5.2)
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	23 (6.0)	4 (2.0)	27 (4.6)
DOMPERIDONE	11 (2.9)	1 (0.5)	12 (2.1)
ALIZAPRIDE	4 (1.0)	2 (1.0)	6 (1.0)
ALIZAPRIDE HYDROCHLORIDE	0	1 (0.5)	1 (0.2)
PYRAZOLONES	1 (0.3)	0	1 (0.2)
METAMIZOLE SODIUM	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SALICYLIC ACID AND DERIVATIVES	5 (1.3)	2 (1.0)	7 (1.2)
ACETYLSALICYLIC ACID	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
ACETYLSALICYLIC ACID; CITRIC ACID; SODIUM BICARBONATE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
SEROTONIN (5HT3) ANTAGONISTS	189 (49.1)	26 (13.3)	215 (37.0)
ONDANSETRON	182 (47.3)	25 (12.8)	207 (35.6)
ONDANSETRON HYDROCHLORIDE	5 (1.3)	1 (0.5)	6 (1.0)
GRANISETRON	4 (1.0)	1 (0.5)	5 (0.9)
GRANISETRON HYDROCHLORIDE	4 (1.0)	0	4 (0.7)
PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications indicated as BSC/BSoC are all medications indicated as BSC/BSoC (per sponsor pre-specified list) starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-5-6-1b 2024-07-03 11:22

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-cm.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

Table 14.3.5.6.1b Concomitant medications indicated as study best supportive/best standard of care (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE	9 (2.3)	1 (0.5)	10 (1.7)
CALCIUM CHLORIDE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE	5 (1.3)	1 (0.5)	6 (1.0)
SODIUM CHLORIDE	2 (0.5)	0	2 (0.3)
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE;MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM ACETATE TRIHYDRATE;SODIUM CHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
GLUCOSE;POTASSIUM CHLORIDE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TESTOSTERONE-5-ALPHA REDUCTASE INHIBITORS	10 (2.6)	8 (4.1)	18 (3.1)
DUTASTERIDE	5 (1.3)	3 (1.5)	8 (1.4)
FINASTERIDE	5 (1.3)	5 (2.6)	10 (1.7)
VITAMIN B12 (CYANOCOBALAMIN AND ANALOGUES)	24 (6.2)	17 (8.7)	41 (7.1)
CYANOCOBALAMIN	21 (5.5)	14 (7.1)	35 (6.0)
VITAMIN B12 NOS	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
HYDROXOCOBALAMIN	0	2 (1.0)	2 (0.3)
VITAMIN K	2 (0.5)	0	2 (0.3)
MENAQUINONE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PHYTOMENADIONE	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

A medication/therapy can appear in more than one ATC level.

Every patient is counted a single time for each applicable specific medication category.

Concomitant medications indicated as BSC/BSoC are all medications indicated as BSC/BSoC (per sponsor pre-specified list) starting on or after the start of randomized treatment or starting prior to and continuing after the start of randomized treatment but not more than 30 days after end of randomized treatment.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-5-6-1b 2024-07-03 11:22

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-cm.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

**Anhang 4-G.10: Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien in der Studie VISION****Anhang 4-G.10.1: Patienten, die eine Dosis Gallium-<sup>(68Ga)</sup>Gozetotid erhalten haben (PSMA-11 Safety Analysis Set)**

VISION Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotid- tetraxetan + BSC/BSoC N=551 n (%)	BSC/BSoC N=280 n (%)
<b>Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien</b>			
3-Oxoandrosten (4) Derivate	3 (1,7)	4 (0,7)	5 (1,8)
Testosteron	3 (1,7)	3 (0,5)	5 (1,8)
Testosteron Cypionat	0	2 (0,4)	0
Alpha-Adrenorezeptor Antagonisten	0	1 (0,2)	0
Tamsulosin Hydrochlorid	0	1 (0,2)	0
Anthrazykline und verwandte Stoffe	4 (2,3)	4 (0,7)	2 (0,7)
Doxorubicin	2 (1,2)	2 (0,4)	0
Mitoxantron	2 (1,2)	2 (0,4)	2 (0,7)
Antiandrogene	157 (91,3)	476 (86,4)	252 (90,0)
Antiandrogene	2 (1,2)	11 (2,0)	10 (3,6)
Apalutamid	4 (2,3)	13 (2,4)	5 (1,8)
Bicalutamid	84 (48,8)	292 (53,0)	160 (57,1)
Darolutamid	1 (0,6)	7 (1,3)	2 (0,7)
Enzalutamid	133 (77,3)	395 (71,7)	206 (73,6)
Flutamid	1 (0,6)	8 (1,5)	3 (1,1)
Galeteron	0	2 (0,4)	0
Nilutamid	2 (1,2)	11 (2,0)	12 (4,3)

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

VISION Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid- tetraxetan + BSC/BSoC N=551 n (%)	BSC/BSoC N=280 n (%)
Ralaniten-Acetat	1 (0,6)	0	1 (0,4)
Tas 3681	0	0	1 (0,4)
Antiandrogene, einfache	0	8 (1,5)	0
Cyproteronacetat	0	8 (1,5)	0
Antikortikosteroide	2 (1,2)	16 (2,9)	8 (2,9)
Ketoconazol	2 (1,2)	15 (2,7)	8 (2,9)
Relacorilant	0	1 (0,2)	0
Antivirale Mittel	0	1 (0,2)	0
Resiquimod	0	1 (0,2)	0
Ascorbinsäure (Vitamin C), einfache	1 (0,6)	1 (0,2)	1 (0,4)
Ascorbinsäure	1 (0,6)	1 (0,2)	1 (0,4)
Biguanide	1 (0,6)	2 (0,4)	2 (0,7)
Metformin	1 (0,6)	2 (0,4)	2 (0,7)
Bisphosphonate	9 (5,2)	32 (5,8)	17 (6,1)
Zoledronsäure	9 (5,2)	32 (5,8)	17 (6,1)
Koloniestimulierende Faktoren	0	5 (0,9)	3 (1,1)
Filgrastim	0	0	1 (0,4)
Granulozyten-Makrophagen- Koloniestimulierender Faktor	0	0	1 (0,4)
Pegfilgrastim	0	1 (0,2)	1 (0,4)
Sargramostim	0	4 (0,7)	0

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

VISION Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid- tetraxetan + BSC/BSoC N=551 n (%)	BSC/BSoC N=280 n (%)
Kombinationen von antineoplastischen Mitteln	0	0	1 (0,4)
Cisplatin; Etoposid	0	0	1 (0,4)
Östrogene	3 (1,7)	13 (2,4)	6 (2,1)
Diethylstilbestrol	1 (0,6)	7 (1,3)	1 (0,4)
Östradiol	2 (1,2)	4 (0,7)	3 (1,1)
Konjugierte Östrogene	0	2 (0,4)	0
Ethinylestradiol	0	0	1 (0,4)
Fosfestrol Tetranatrium	0	0	1 (0,4)
Folsäure-Analoga	0	0	1 (0,4)
Pemetrexed	0	0	1 (0,4)
Glukokortikoide	56 (32,6)	202 (36,7)	115 (41,1)
Dexamethason	12 (7,0)	39 (7,1)	16 (5,7)
Dexamethasonacetat	0	0	1 (0,4)
Dexamethason Natriumphosphat	0	1 (0,2)	0
Hydrocortison	1 (0,6)	6 (1,1)	3 (1,1)
Prednisolon	7 (4,1)	21 (3,8)	6 (2,1)
Prednison	44 (25,6)	171 (31,0)	105 (37,5)
Triamcinolon	0	1 (0,2)	0
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga	115 (66,9)	417 (75,7)	217 (77,5)
Buserelin-Acetat	0	0	1 (0,4)

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

VISION Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid- tetraxetan + BSC/BSoC N=551 n (%)	BSC/BSoC N=280 n (%)
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga	0	2 (0,4)	0
Goserelin	20 (11,6)	69 (12,5)	31 (11,1)
Goserelinacetat	0	1 (0,2)	0
Histrelin	0	1 (0,2)	0
Leuprorelin	15 (8,7)	63 (11,4)	30 (10,7)
Leuprorelinacetat	79 (45,9)	298 (54,1)	154 (55,0)
Triptorelin	3 (1,7)	5 (0,9)	6 (2,1)
Triptorelinacetat	4 (2,3)	15 (2,7)	7 (2,5)
Triptorelinembonat	3 (1,7)	19 (3,4)	12 (4,3)
Gonadotropin-Releasing-Hormone	0	2 (0,4)	1 (0,4)
Gonadorelin-Diacetat-Tetrahydrat	0	2 (0,4)	1 (0,4)
Interleukine	1 (0,6)	1 (0,2)	0
CYT107	1 (0,6)	1 (0,2)	0
Mineralokortikoide	0	0	1 (0,4)
Fludrocortison	0	0	1 (0,4)
Monoklonale Antikörper	8 (4,7)	52 (9,4)	27 (9,6)
Atezolizumab	0	4 (0,7)	4 (1,4)
Avelumab	0	1 (0,2)	1 (0,4)
Bevacizumab	0	1 (0,2)	1 (0,4)
CX 2009	0	1 (0,2)	0
Durvalumab	1 (0,6)	1 (0,2)	1 (0,4)

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

VISION Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid- tetraxetan + BSC/BSoC N=551 n (%)	BSC/BSoC N=280 n (%)
Ipilimumab	3 (1,7)	12 (2,2)	3 (1,1)
LAG525	0	0	1 (0,4)
Nivolumab	3 (1,7)	11 (2,0)	6 (2,1)
Pembrolizumab	3 (1,7)	30 (5,4)	11 (3,9)
Spartalizumab	0	0	1 (0,4)
Tremelimumab	1 (0,6)	1 (0,2)	2 (0,7)
Xentuzumab	0	1 (0,2)	0
Stickstoff-Senf-Analoga	3 (1,7)	5 (0,9)	5 (1,8)
Cyclophosphamid	3 (1,7)	4 (0,7)	5 (1,8)
Melphalan	0	1 (0,2)	0
Nicht kodiert	13 (7,6)	28 (5,1)	11 (3,9)
Ciforadenant	0	1 (0,2)	0
Kurkumin	0	1 (0,2)	0
Desoxyribonukleinsäure	0	1 (0,2)	2 (0,7)
Glycyrrhiza glabra	0	0	1 (0,4)
Hormone und verwandte Agentien	1 (0,6)	1 (0,2)	1 (0,4)
Prüfmedikament	8 (4,7)	20 (3,6)	9 (3,2)
Ipatasertib	1 (0,6)	1 (0,2)	0
Radium	2 (1,2)	1 (0,2)	0
Saracatinib	0	2 (0,4)	0

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

VISION Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid- tetraxetan + BSC/BSoC N=551 n (%)	BSC/BSoC N=280 n (%)
Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	0	1 (0,2)	0
Andere antineoplastische Mittel	20 (11,6)	52 (9,4)	23 (8,2)
Amygdalin	0	0	1 (0,4)
AZD9150	0	1 (0,2)	0
Celecoxib	0	2 (0,4)	0
CPI-1205	0	6 (1,1)	1 (0,4)
Eltanexor	0	2 (0,4)	0
Estramustin	1 (0,6)	0	3 (1,1)
Estramustinphosphat	0	1 (0,2)	0
Estramustinphosphat-Natrium	1 (0,6)	3 (0,5)	0
GSK-2636771	0	1 (0,2)	0
Indoximod	0	1 (0,2)	0
Molibresib	1 (0,6)	2 (0,4)	0
Niraparib	4 (2,3)	3 (0,5)	2 (0,7)
Olaparib	9 (5,2)	19 (3,4)	8 (2,9)
Rucaparib	2 (1,2)	4 (0,7)	4 (1,4)
Talazoparib	3 (1,7)	3 (0,5)	1 (0,4)
Tasquinimod	1 (0,6)	0	1 (0,4)
Veliparib	0	1 (0,2)	2 (0,7)
Vorinostat	0	2 (0,4)	1 (0,4)

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

VISION Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid- tetraxetan + BSC/BSoC N=551 n (%)	BSC/BSoC N=280 n (%)
ZEN-3694	0	2 (0,4)	2 (0,7)
Andere Medikamente, die die Knochenstruktur und Mineralisierung beeinflussen	16 (9,3)	74 (13,4)	44 (15,7)
Denosumab	16 (9,3)	74 (13,4)	44 (15,7)
Andere Hormonantagonisten und verwandte Agentien	122 (70,9)	420 (76,2)	232 (82,9)
Abirateron	60 (34,9)	187 (33,9)	106 (37,9)
Abirateronacetat	53 (30,8)	210 (38,1)	114 (40,7)
Degarelix	12 (7,0)	43 (7,8)	28 (10,0)
Degarelixacetat	13 (7,6)	36 (6,5)	19 (6,8)
Orteronel	1 (0,6)	3 (0,5)	1 (0,4)
Seviteronel	3 (1,7)	6 (1,1)	6 (2,1)
Andere Immunstimulanzien	22 (12,8)	99 (18,0)	64 (22,9)
Andere Immunstimulanzien	1 (0,6)	1 (0,2)	0
Rilimogene Galvacirepvec; Rilimogene Glafolivec	0	6 (1,1)	1 (0,4)
Sipuleucel-T	21 (12,2)	94 (17,1)	64 (22,9)
Stapuldencel-T	0	2 (0,4)	3 (1,1)
Andere Immunsuppressiva	0	1 (0,2)	1 (0,4)
Thalidomid	0	1 (0,2)	1 (0,4)
Andere mineralische Produkte	0	1 (0,2)	0

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

VISION Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid- tetraxetan + BSC/BSoC N=551 n (%)	BSC/BSoC N=280 n (%)
Kupferchlorid	0	1 (0,2)	0
Kupferglukonat	0	1 (0,2)	0
Andere Virusimpfstoffe	0	3 (0,5)	2 (0,7)
Adenovirus-Impfstoff	0	3 (0,5)	2 (0,7)
Platinhaltige Verbindungen	27 (15,7)	54 (9,8)	19 (6,8)
Carboplatin	26 (15,1)	49 (8,9)	14 (5,0)
Cisplatin	3 (1,7)	5 (0,9)	3 (1,1)
Oxaliplatin	0	0	2 (0,7)
Platinhaltige Verbindungen	0	0	1 (0,4)
Podophyllotoxin Derivate	3 (1,7)	7 (1,3)	2 (0,7)
Etoposid	3 (1,7)	7 (1,3)	2 (0,7)
Progesteron-Rezeptor-Modulatoren	0	1 (0,2)	0
Mifepriston	0	1 (0,2)	0
Proteinkinase-Hemmer	2 (1,2)	8 (1,5)	11 (3,9)
Adavosertib	0	0	1 (0,4)
AZD-0156	0	0	1 (0,4)
AZD-6738	0	0	1 (0,4)
Cabozantinib	1 (0,6)	2 (0,4)	3 (1,1)
Cediranib	0	0	1 (0,4)
Dasatinib	0	0	1 (0,4)
EFT-508	0	1 (0,2)	0

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

VISION Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid- tetraxetan + BSC/BSoC N=551 n (%)	BSC/BSoC N=280 n (%)
Erlotinib-Hydrochlorid	0	1 (0,2)	0
LY-3023414	0	3 (0,5)	1 (0,4)
Ribociclib	0	1 (0,2)	1 (0,4)
Ulixertinib	0	0	1 (0,4)
Pyrimidin-Analoga	1 (0,6)	3 (0,5)	3 (1,1)
Capecitabin	0	1 (0,2)	0
Fluorouracil	0	1 (0,2)	0
Gemcitabin	1 (0,6)	0	2 (0,7)
Gemcitabin-Hydrochlorid	0	1 (0,2)	1 (0,4)
Serotonin (5-HT <sub>3</sub> )-Antagonisten	0	1 (0,2)	0
Granisetron-Hydrochlorid	0	1 (0,2)	0
Schwefelhaltige Produkte	0	1 (0,2)	0
Disulfiram	0	1 (0,2)	0
Taxane	170 (98,8)	551 (100)	280 (100)
Cabazitaxel	82 (47,7)	209 (37,9)	107 (38,2)
Docetaxel	164 (95,3)	534 (96,9)	273 (97,5)
Paclitaxel	1 (0,6)	2 (0,4)	1 (0,4)
Paclitaxel-Albumin	0	1 (0,2)	0
Testosteron-5-alpha-Reduktase-Hemmer	3 (1,7)	4 (0,7)	7 (2,5)
Dutasterid	1 (0,6)	3 (0,5)	2 (0,7)
Finasterid	2 (1,2)	1 (0,2)	5 (1,8)

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

VISION Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien	nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid		
	Nicht randomisiert N=172	( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotid- tetraxetan + BSC/BSoC N=551 n (%)	BSC/BSoC N=280 n (%)
Verschiedene Produkte des Verdauungstrakts und des Stoffwechsels	0	0	1 (0,4)
Bis-Cholin-Tetrathiomolybdat	0	0	1 (0,4)
Verschiedene Radiopharmaka zur Schmerzlinderung	0	1 (0,2)	1 (0,4)
Samarium (153Sm) Lexidronam	0	1 (0,2)	1 (0,4)
Verschiedene therapeutische Radiopharmaka	26 (15,1)	99 (18,0)	48 (17,1)
Radium-223-dichlorid	26 (15,1)	97 (17,6)	48 (17,1)
Rhenium-188	0	2 (0,4)	0
Vitamin-K-Antagonisten	1 (0,6)	1 (0,2)	0
Warfarin-Natrium	0	1 (0,2)	0
<p>Ein Medikament/eine Therapie kann in mehr als einer ATC-Stufe erscheinen.                      Zu den Taxanen gehören Cabazitaxel, Docetaxel oder Paclitaxel.                      Zu den ARPI gehören Enzalutamid, Abirateron oder Apalutamid.                      Kodiert mit WHO Drug Global Version März 2020 B3.  <sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; ATC: Anatomisch Therapeutisch Chemisch; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; n/N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: World Health Organization</p>			

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

**Anhang 4-G.10.2: Patienten, die die randomisierte Studienmedikation erhalten haben**

VISION Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien	( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid N=385 n (%)	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid N=196 n (%)
<b>Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien</b>		
3-Oxoandrosten (4) Derivate	2 (0,5)	2 (1,0)
Testosteron	1 (0,3)	2 (1,0)
Testosteron Cypionat	1 (0,3)	0
Alpha-Adrenorezeptor Antagonisten	1 (0,3)	0
Tamsulosin Hydrochlorid	1 (0,3)	0
Anthrazykline und verwandte Stoffe	2 (0,5)	1 (0,5)
Doxorubicin	1 (0,3)	0
Mitoxantron	1 (0,3)	1 (0,5)
Antiandrogene	335 (87,0)	175 (89,3)
Antiandrogene	7 (1,8)	8 (4,1)
Apalutamid	8 (2,1)	5 (2,6)
Bicalutamid	196 (50,9)	109 (55,6)
Darolutamid	7 (1,8)	1 (0,5)
Enzalutamid	280 (72,7)	145 (74,0)
Flutamid	7 (1,8)	3 (1,5)
Galeteron	2 (0,5)	0
Nilutamid	10 (2,6)	9 (4,6)
Ralaniten-Acetat	0	1 (0,5)
Tas 3681	0	1 (0,5)

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

<b>VISION</b> <b>Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=385</b> <b>n (%)</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=196</b> <b>n (%)</b>
Antiandrogene, einfache	8 (2,1)	0
Cyproteronacetat	8 (2,1)	0
Antikortikosteroide	13 (3,4)	5 (2,6)
Ketoconazol	12 (3,1)	5 (2,6)
Relacorilant	1 (0,3)	0
Antivirale Mittel	-	-
Resiquimod	-	-
Ascorbinsäure (Vitamin C), einfache	0	1 (0,5)
Ascorbinsäure	0	1 (0,5)
Biguanide	0	1 (0,5)
Metformin	0	1 (0,5)
Bisphosphonate	22 (5,7)	9 (4,6)
Zoledronsäure	22 (5,7)	9 (4,6)
Koloniestimulierende Faktoren	2 (0,5)	1 (0,5)
Filgrastim	-	-
Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor	-	-
Pegfilgrastim	1 (0,3)	1 (0,5)
Sargramostim	1 (0,3)	0
Kombinationen von antineoplastischen Mitteln	-	-
Cisplatin; Etoposid	-	-
Östrogene	6 (1,6)	5 (2,6)

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

<b>VISION</b> <b>Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=385</b> <b>n (%)</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=196</b> <b>n (%)</b>
Diethylstilbestrol	4 (1,0)	0
Östradiol	1 (0,3)	3 (1,5)
Konjugierte Östrogene	1 (0,3)	0
Ethinylestradiol	0	1 (0,5)
Fosfestrol Tetranatrium	0	1 (0,5)
Folsäure-Analoga	0	1 (0,5)
Pemetrexed	0	1 (0,5)
Glukokortikoide	141 (36,6)	80 (40,8)
Dexamethason	26 (6,8)	12 (6,1)
Dexamethasonacetat	0	1 (0,5)
Dexamethason Natriumphosphat	1 (0,3)	0
Hydrocortison	6 (1,6)	3 (1,5)
Prednisolon	18 (4,7)	5 (2,6)
Prednison	116 (30,1)	72 (36,7)
Triamcinolon	1 (0,3)	0
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga	271 (70,4)	145 (74,0)
Buserelin-Acetat	0	1 (0,5)
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga	1 (0,3)	0
Goserelin	59 (15,3)	23 (11,7)
Goserelinacetat	1 (0,3)	0
Histrelin	1 (0,3)	0

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

<b>VISION</b> <b>Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien</b>	<sup>(177Lu)</sup> Lutetiumvipivotidtetraacetat + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid N=385 n (%)	BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid N=196 n (%)
Leuprorelin	56 (14,5)	25 (12,8)
Leuprorelinacetat	164 (42,6)	92 (46,9)
Triptorelin	4 (1,0)	5 (2,6)
Triptorelinacetat	14 (3,6)	7 (3,6)
Triptorelinembonat	14 (3,6)	9 (4,6)
Gonadotropin-Releasing-Hormone	2 (0,5)	1 (0,5)
Gonadorelin-Diacetat-Tetrahydrat	2 (0,5)	1 (0,5)
Interleukine	1 (0,3)	0
CYT107	1 (0,3)	0
Mineralokortikoide	0	1 (0,5)
Fludrocortison	0	1 (0,5)
Monoklonale Antikörper	29 (7,5)	20 (10,2)
Atezolizumab	3 (0,8)	4 (2,0)
Avelumab	1 (0,3)	1 (0,5)
Bevacizumab	1 (0,3)	1 (0,5)
CX 2009	-	-
Durvalumab	0	1 (0,5)
Ipilimumab	5 (1,3)	3 (1,5)
LAG525	0	1 (0,5)
Nivolumab	9 (2,3)	6 (3,1)
Pembrolizumab	14 (3,6)	5 (2,6)

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

<b>VISION</b> <b>Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=385</b> <b>n (%)</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=196</b> <b>n (%)</b>
Spartalizumab	0	1 (0,5)
Tremelimumab	1 (0,3)	1 (0,5)
Xentuzumab	-	-
Stickstoff-Senf-Analoga	3 (0,8)	3 (1,5)
Cyclophosphamid	2 (0,5)	3 (1,5)
Melphalan	1 (0,3)	0
Nicht kodiert	18 (4,7)	9 (4,6)
Ciforadenant	1 (0,3)	0
Kurkumin	-	-
Desoxyribonukleinsäure	0	1 (0,5)
Glycyrrhiza glabra	0	1 (0,5)
Hormone und verwandte Agentien	1 (0,3)	1 (0,5)
Prüfmedikament	15 (3,9)	7 (3,6)
Ipatasertib	1 (0,3)	0
Radium	1 (0,3)	0
Saracatinib	-	-
Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	-	-
Andere antineoplastische Mittel	35 (9,1)	15 (7,7)
Amygdalin	0	1 (0,5)
AZD9150	-	-
Celecoxib	-	-

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

<b>VISION</b> <b>Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=385</b> <b>n (%)</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=196</b> <b>n (%)</b>
CPI-1205	5 (1,3)	0
Eltanexor	2 (0,5)	0
Estramustin	0	2 (1,0)
Estramustinphosphat	-	-
Estramustinphosphat-Natrium	3 (0,8)	0
GSK-2636771	-	-
Indoximod	-	-
Molibresib	1 (0,3)	0
Niraparib	2 (0,5)	1 (0,5)
Olaparib	15 (3,9)	4 (2,0)
Rucaparib	3 (0,8)	3 (1,5)
Talazoparib	3 (0,8)	1 (0,5)
Tasquinimod	0	1 (0,5)
Veliparib	1 (0,3)	2 (1,0)
Vorinostat	1 (0,3)	0
ZEN-3694	0	2 (1,0)
Andere Medikamente, die die Knochenstruktur und Mineralisierung beeinflussen	47 (12,2)	28 (14,3)
Denosumab	47 (12,2)	28 (14,3)
Andere Hormonantagonisten und verwandte Agentien	287 (74,5)	158 (80,6)
Abirateron	157 (40,8)	85 (43,4)
Abirateronacetat	110 (28,6)	62 (31,6)

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

<b>VISION</b> <b>Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=385</b> <b>n (%)</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=196</b> <b>n (%)</b>
Degarelix	34 (8,8)	20 (10,2)
Degarelixacetat	21 (5,5)	11 (5,6)
Orteronel	3 (0,8)	1 (0,5)
Seviteronel	3 (0,8)	4 (2,0)
Andere Immunstimulanzien	57 (14,8)	35 (17,9)
Andere Immunstimulanzien	1 (0,3)	0
Rilimogene Galvacirepvec; Rilimogene Glafolivec	3 (0,8)	0
Sipuleucel-T	56 (14,5)	35 (17,9)
Stapuldencel-T	0	1 (0,5)
Andere Immunsuppressiva	-	-
Thalidomid	-	-
Andere mineralische Produkte	1 (0,3)	0
Kupferchlorid	1 (0,3)	0
Kupferglukonat	1 (0,3)	0
Andere Virusimpfstoffe	2 (0,5)	1 (0,5)
Adenovirus-Impfstoff	2 (0,5)	1 (0,5)
Platinhaltige Verbindungen	30 (7,8)	8 (4,1)
Carboplatin	27 (7,0)	7 (3,6)
Cisplatin	3 (0,8)	1 (0,5)
Oxaliplatin	0	1 (0,5)
Platinhaltige Verbindungen	-	-

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

<b>VISION</b> <b>Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=385</b> <b>n (%)</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=196</b> <b>n (%)</b>
Podophyllotoxin Derivate	6 (1,6)	2 (1,0)
Etoposid	6 (1,6)	2 (1,0)
Progesteron-Rezeptor-Modulatoren	1 (0,3)	0
Mifepriston	1 (0,3)	0
Proteinkinase-Hemmer	6 (1,6)	6 (3,1)
Adavosertib	-	-
AZD-0156	-	-
AZD-6738	0	1 (0,5)
Cabozantinib	2 (0,5)	2 (1,0)
Cediranib	-	-
Dasatinib	0	1 (0,5)
EFT-508	1 (0,3)	0
Erlotinib-Hydrochlorid	1 (0,3)	0
LY-3023414	2 (0,5)	0
Ribociclib	0	1 (0,5)
Ulixertinib	0	1 (0,5)
Pyrimidin-Analoga	1 (0,3)	0
Capecitabin	1 (0,3)	0
Fluorouracil	-	-
Gemcitabin	-	-
Gemcitabin-Hydrochlorid	-	-

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

<b>VISION</b> <b>Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat + BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT- Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=385</b> <b>n (%)</b>	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid</b> <b>N=196</b> <b>n (%)</b>
Serotonin (5-HT <sub>3</sub> )-Antagonisten	-	-
Granisetron-Hydrochlorid	-	-
Schwefelhaltige Produkte	1 (0,3)	0
Disulfiram	1 (0,3)	0
Taxane	385 (100)	196 (100)
Cabazitaxel	161 (41,8)	84 (42,9)
Docetaxel	377 (97,9)	191 (97,4)
Paclitaxel	2 (0,5)	1 (0,5)
Paclitaxel-Albumin	1 (0,3)	0
Testosteron-5-alpha-Reduktase-Hemmer	4 (1,0)	4 (2,0)
Dutasterid	3 (0,8)	2 (1,0)
Finasterid	1 (0,3)	2 (1,0)
Verschiedene Produkte des Verdauungstrakts und des Stoffwechsels	-	-
Bis-Cholin-Tetrathiomolybdat	-	-
Verschiedene Radiopharmaka zur Schmerzlinderung	0	1 (0,5)
Samarium (153Sm) Lexidronam	0	1 (0,5)
Verschiedene therapeutische Radiopharmaka	65 (16,9)	36 (18,4)
Radium-223-dichlorid	63 (16,4)	36 (18,4)
Rhenium-188	2 (0,5)	0
Vitamin-K-Antagonisten	1 (0,3)	0
Warfarin-Natrium	1 (0,3)	0

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

<b>VISION</b> <b>Wirkstoffe vorangegangener Krebstherapien</b>	<b>(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan +                      BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-                      Diagnostik mit Gozetotid</b> N=385 n (%)	<b>BSC/BSoC nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit                      Gozetotid</b> N=196 n (%)
<p>Ein Medikament/eine Therapie kann in mehr als einer ATC-Stufe erscheinen.                      Zu den Taxanen gehören Cabazitaxel, Docetaxel oder Paclitaxel.                      Zu den ARPI gehören Enzalutamid, Abirateron oder Apalutamid.                      Kodiert mit WHO Drug Global Version März 2020 B3.  <sup>177</sup>Lu: Lutetium-177; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; ATC: Anatomisch Therapeutisch Chemisch; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; FAS: Full Analysis Set; n/N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: World Health Organization</p>		

**Anhang 4-G.11: Krebsbedingte Folgetherapien (PFS-FAS)**

Table 14.3.12b Cancer related therapy (non-radiation) since discontinuation of randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoc (N=385) n (%)	BSC/BSoc only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
Number of patients with one or more cancer (non-radiation) related therapies	97 (25.2)	63 (32.1)	160 (27.5)
3-OXOANDROSTEN (4) DERIVATIVES TESTOSTERONE	2 (0.5) 2 (0.5)	0 0	2 (0.3) 2 (0.3)
ANTHRACYCLINES AND RELATED SUBSTANCES MITOXANTRONE	1 (0.3) 1 (0.3)	1 (0.5) 1 (0.5)	2 (0.3) 2 (0.3)
ANTI-ANDROGENS ENZALUTAMIDE APALUTAMIDE DAROLUTAMIDE PROXALUTAMIDE BICALUTAMIDE	12 (3.1) 6 (1.6) 3 (0.8) 2 (0.5) 1 (0.3) 0	9 (4.6) 4 (2.0) 2 (1.0) 3 (1.5) 0 1 (0.5)	21 (3.6) 10 (1.7) 5 (0.9) 5 (0.9) 1 (0.2) 1 (0.2)
BIGUANIDES METFORMIN	1 (0.3) 1 (0.3)	0 0	1 (0.2) 1 (0.2)
DIGITALIS GLYCOSIDES DIGOXIN	1 (0.3) 1 (0.3)	0 0	1 (0.2) 1 (0.2)
GLUCOCORTICOIDS DEXAMETHASONE PREDNISONE	2 (0.5) 1 (0.3) 1 (0.3)	0 0 0	2 (0.3) 1 (0.2) 1 (0.2)
GONADOTROPIN RELEASING HORMONE ANALOGUES LEUPRORELIN	0 0	1 (0.5) 1 (0.5)	1 (0.2) 1 (0.2)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS SIMVASTATIN	1 (0.3) 1 (0.3)	0 0	1 (0.2) 1 (0.2)
INTERLEUKINS EDODEKIN ALFA	0 0	1 (0.5) 1 (0.5)	1 (0.2) 1 (0.2)
MONOCLONAL ANTIBODIES NIVOLUMAB IPILIMUMAB PEMBROLIZUMAB ATEZOLIZUMAB DURVALUMAB JNJ 63723283	8 (2.1) 3 (0.8) 2 (0.5) 2 (0.5) 1 (0.3) 1 (0.3) 1 (0.3)	14 (7.1) 2 (1.0) 1 (0.5) 7 (3.6) 3 (1.5) 0 0	22 (3.8) 5 (0.9) 3 (0.5) 9 (1.5) 4 (0.7) 1 (0.2) 1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoc' column.

Every patient is counted a single time for each applicable category.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-12b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\

TLF\PGM\it-posttrt1.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

Table 14.3.12b Cancer related therapy (non-radiation) since discontinuation of randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
MONOCLONAL ANTIBODIES (Continued)			
TREMELIMUMAB	1 (0.3)	0	1 (0.2)
BEVACIZUMAB	0	3 (1.5)	3 (0.5)
NITROGEN MUSTARD ANALOGUES			
CYCLOPHOSPHAMIDE	4 (1.0)	3 (1.5)	7 (1.2)
CHLORAMBUCIL	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)
	1 (0.3)	0	1 (0.2)
NITROSOUREAS			
LOMUSTINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
	1 (0.3)	0	1 (0.2)
NOT CODED			
INVESTIGATIONAL DRUG	7 (1.8)	12 (6.1)	19 (3.3)
	7 (1.8)	12 (6.1)	19 (3.3)
OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS			
OLAPARIB	9 (2.3)	8 (4.1)	17 (2.9)
NIRAPARIB	5 (1.3)	6 (3.1)	11 (1.9)
CDX 301	2 (0.5)	0	2 (0.3)
ESTRAMUSTINE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
RUCAPARIB	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TALAZOPARIB	0	1 (0.5)	1 (0.2)
	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER DRUGS AFFECTING BONE STRUCTURE AND MINERALIZATION			
DENOSUMAB	0	1 (0.5)	1 (0.2)
	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OTHER HORMONE ANTAGONISTS AND RELATED AGENTS			
ABIRATERONE	11 (2.9)	2 (1.0)	13 (2.2)
ABIRATERONE ACETATE	9 (2.3)	1 (0.5)	10 (1.7)
	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
OTHER IMMUNOSTIMULANTS			
POLY ICLC	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
SIPULEUCEL-T	1 (0.3)	0	1 (0.2)
	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
PLATINUM COMPOUNDS			
CARBOPLATIN	24 (6.2)	16 (8.2)	40 (6.9)
CISPLATIN	22 (5.7)	16 (8.2)	38 (6.5)
	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.7)
PODOPHYLLOTOXIN DERIVATIVES			
ETOPOSIDE	6 (1.6)	1 (0.5)	7 (1.2)
	6 (1.6)	1 (0.5)	7 (1.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

Every patient is counted a single time for each applicable category.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-12b 2024-07-03 11:21

G:\APPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\TLF\PGM\t-posttrt1.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

Table 14.3.12b Cancer related therapy (non-radiation) since discontinuation of randomized treatment (PFS-Full analysis set)

ATC level 4 Preferred term	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385) n (%)	BSC/BSoC only (N=196) n (%)	Overall (N=581) n (%)
PROTEIN KINASE INHIBITORS	3 (0.8)	2 (1.0)	5 (0.9)
AZD 5363	1 (0.3)	0	1 (0.2)
CABOZANTINIB	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
SAVOLITINIB	1 (0.3)	0	1 (0.2)
PYRIMIDINE ANALOGUES	0	1 (0.5)	1 (0.2)
FLUOROURACIL	0	1 (0.5)	1 (0.2)
TAXANES	64 (16.6)	44 (22.4)	108 (18.6)
CABAZITAXEL	51 (13.2)	38 (19.4)	89 (15.3)
DOCETAXEL	17 (4.4)	8 (4.1)	25 (4.3)
PACLITAXEL	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
PACLITAXEL ALBUMIN	1 (0.3)	0	1 (0.2)
VARIOUS THERAPEUTIC RADIOPHARMACEUTICALS	7 (1.8)	9 (4.6)	16 (2.8)
RADIUM RA 223 DICHLORIDE	7 (1.8)	6 (3.1)	13 (2.2)
LUTETIUM (177LU) PSMA-617	0	1 (0.5)	1 (0.2)
VARIOUS THERAPEUTIC RADIOPHARMACEUTICALS	0	2 (1.0)	2 (0.3)
VINCA ALKALOIDS AND ANALOGUES	1 (0.3)	0	1 (0.2)
VINORELBINE TARTRATE	1 (0.3)	0	1 (0.2)

ATC levels are presented alphabetically; preferred terms within ATC level are sorted by descending frequency, as reported in the 'Lu-PSMA-617+BSC/BSoC' column.

Every patient is counted a single time for each applicable category.

Coded using WHODrug Global version Mar 2020 B3.

Output ID: T-14-3-12b 2024-07-03 11:21

G:\APPPDATA\SAS\_BIOMETRY\PROD\PROJECTS\PSMA617\VISION\ADHOC\ADHOC\_34\PRODUCTION\

TLF\PGM\T-posttrt1.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

### Anhang 4-G.12: Patientenfluss aller randomisieren Patienten im Vergleich zu Patienten, die vor bzw. am oder nach dem 5. März 2019 randomisiert wurden

#### Anhang 4-G.12.1: Patientenfluss aller randomisieren Patienten

Table 14.1.4 Patient disposition - end of treatment and end of study status (Full analysis set)

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=551)	BSC/BSoC only (N=280)	Overall (N=831)
Patients treated	533 (96.7)	201 (71.8)	734 (88.3)
Patients not treated	18 (3.3)	79 (28.2)	97 (11.7)
Patients still on treatment <sup>a</sup>	49 (8.9)	5 (1.8)	54 (6.5)
Patients who discontinued from all study treatments	484 (87.8)	196 (70.0)	680 (81.8)
Patients treated with <sup>177</sup> Lu-PSMA-617	529 (96.0)		
Patients not treated with <sup>177</sup> Lu-PSMA-617	22 (4.0)		
Reason not treated with <sup>177</sup> Lu-PSMA-617			
Adverse event	6 (1.1)		
Investigator decision	3 (0.5)		
No longer clinically benefitting	3 (0.5)		
Withdrew consent (treatment)	3 (0.5)		
Death	2 (0.4)		
Other	2 (0.4)		
Protocol deviation	2 (0.4)		
Progressive disease	1 (0.2)		
Reason for withdrew consent from <sup>177</sup> Lu-PSMA-617			
No reason given	1 (0.2)		
Reason is not provided	1 (0.2)		
Treatment "fatigue" due to travel or protocol procedures	1 (0.2)		
Time to withdrew consent from <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 (days)			
n	3		
Mean	26.0		
SD	10.54		
Median	25.0		

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

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoc (N=551)	BSC/BSoc only (N=280)	Overall (N=831)
Min-Max	16-37		
Time to withdrew consent from 177Lu-PSMA-617 (days category), n (%)			
n	3		
1	0		
2 - 28	2 (66.7)		
29 - 56	1 (33.3)		
>56	0		
Patients who completed 177Lu-PSMA-617	250 (45.4)		
Patients who discontinued from 177Lu-PSMA-617	279 (50.6)		
Reason for discontinuation from 177Lu-PSMA-617			
Progressive disease	127 (23.0)		
Adverse event	54 (9.8)		
No longer clinically benefitting	36 (6.5)		
Withdrew consent (treatment)	23 (4.2)		
Investigator decision	16 (2.9)		
Death	14 (2.5)		
Patient requires care not allowed in the study	6 (1.1)		
Other	2 (0.4)		
Subject lost to follow-up	1 (0.2)		
Reason for withdrew consent from 177Lu-PSMA-617			
Decided to pursue off-study treatment	7 (1.3)		
Perceived lack of benefit	6 (1.1)		
Treatment "fatigue" due to travel or protocol procedures	5 (0.9)		
No reason given	4 (0.7)		
Reason is not provided	1 (0.2)		
Time to withdrew consent from 177Lu-PSMA-617 (days)			
n	23		
Mean	145.0		
SD	72.02		
Median	159.0		
Min-Max	30-327		

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

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=551)	BSC/BSoC only (N=280)	Overall (N=831)
Time to withdrew consent from 177Lu-PSMA-617 (days category), n (%)			
n	23		
1	0		
2 - 28	0		
29 - 56	3 (13.0)		
>56	20 (87.0)		
Patients treated with BSC/BSoC	533 (96.7)	201 (71.8)	734 (88.3)
Patients not treated with BSC/BSoC	18 (3.3)	79 (28.2)	97 (11.7)
Reason not treated with BSC/BSoC			
Adverse event	5 (0.9)	0	5 (0.6)
Death	2 (0.4)	3 (1.1)	5 (0.6)
Investigator decision	2 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
No longer clinically benefitting	2 (0.4)	5 (1.8)	7 (0.8)
Other	2 (0.4)	3 (1.1)	5 (0.6)
Protocol deviation	2 (0.4)	0	2 (0.2)
Withdrew consent (treatment)	2 (0.4)	46 (16.4)	48 (5.8)
Progressive disease	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
Patient requires care not allowed in the study	0	16 (5.7)	16 (1.9)
Subject lost to follow-up	0	4 (1.4)	4 (0.5)
Reason for withdrew consent from BSC/BSoC			
No reason given	1 (0.2)	7 (2.5)	8 (1.0)
Treatment "fatigue" due to travel or protocol procedures	1 (0.2)	2 (0.7)	3 (0.4)
Because receiving best supportive care without 177Lu-PSMA-617	0	31 (11.1)	31 (3.7)
Decided to pursue off-study treatment	0	5 (1.8)	5 (0.6)
Perceived lack of benefit	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Time to withdrew consent from BSC/BSoC (days)			
n	2	46	48
Mean	20.5	13.8	14.1
SD	6.36	20.55	20.18
Median	20.5	8.0	9.0
Min-Max	16-25	1-97	1-97

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

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoc (N=551)	BSC/BSoc only (N=280)	Overall (N=831)
Time to withdrew consent from BSC/BSoc (days category), n (%)			
n	2	46	48
1	0	8 (17.4)	8 (16.7)
2 - 28	2 (100)	32 (69.6)	34 (70.8)
29 - 56	0	4 (8.7)	4 (8.3)
>56	0	2 (4.3)	2 (4.2)
Patients who discontinued from BSC/BSoc	484 (87.8)	196 (70.0)	680 (81.8)
Reason for discontinuation from BSC/BSoc			
Progressive disease	224 (40.7)	73 (26.1)	297 (35.7)
No longer clinically benefitting	72 (13.1)	50 (17.9)	122 (14.7)
Withdrew consent (treatment)	51 (9.3)	36 (12.9)	87 (10.5)
Investigator decision	39 (7.1)	9 (3.2)	48 (5.8)
Adverse event	29 (5.3)	4 (1.4)	33 (4.0)
Death	26 (4.7)	8 (2.9)	34 (4.1)
Patient requires care not allowed in the study	26 (4.7)	11 (3.9)	37 (4.5)
Other	12 (2.2)	1 (0.4)	13 (1.6)
Subject non-compliance	4 (0.7)	3 (1.1)	7 (0.8)
Subject lost to follow-up	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Protocol deviation	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Reason for withdrew consent from BSC/BSoc			
Decided to pursue off-study treatment	13 (2.4)	7 (2.5)	20 (2.4)
Treatment "fatigue" due to travel or protocol procedures	13 (2.4)	8 (2.9)	21 (2.5)
Perceived lack of benefit	11 (2.0)	4 (1.4)	15 (1.8)
No reason given	9 (1.6)	5 (1.8)	14 (1.7)
Because receiving best supportive care without 177Lu-PSMA-617	2 (0.4)	11 (3.9)	13 (1.6)
Reason is not provided	2 (0.4)	0	2 (0.2)
Cannot afford non-medical costs related to the study (travel, etc.)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Cannot afford medical costs related to the study	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Time to withdrew consent from BSC/BSoc (days)			
n	51	36	87
Mean	227.0	75.3	164.2
SD	132.54	78.98	135.66
Median	196.0	43.5	133.0

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

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoc (N=551)	BSC/BSoc only (N=280)	Overall (N=831)
Min-Max	30-537	7-378	7-537
Time to withdrew consent from BSC/BSoc (days category), n (%)			
n	51	36	87
1	0	0	0
2 - 28	0	8 (22.2)	8 (9.2)
29 - 56	5 (9.8)	14 (38.9)	19 (21.8)
>56	46 (90.2)	14 (38.9)	60 (69.0)
Patients continuing in long-term follow-up period <sup>b</sup>	140 (25.4)	50 (17.9)	190 (22.9)
Patients who discontinued from study	362 (65.7)	225 (80.4)	587 (70.6)
Reason for discontinuation from study			
Death	329 (59.7)	167 (59.6)	496 (59.7)
Withdrew consent (protocol)	29 (5.3)	53 (18.9)	82 (9.9)
Subject lost to follow-up	4 (0.7)	4 (1.4)	8 (1.0)
Investigator decision	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Reason for withdrew consent from study			
No reason given	9 (1.6)	9 (3.2)	18 (2.2)
Perceived lack of benefit	8 (1.5)	4 (1.4)	12 (1.4)
Decided to pursue off-study treatment	6 (1.1)	12 (4.3)	18 (2.2)
Treatment "fatigue" due to travel or protocol procedures	6 (1.1)	6 (2.1)	12 (1.4)
Because receiving best supportive care without 177Lu-PSMA-617	0	21 (7.5)	21 (2.5)
Cannot afford medical costs related to the study	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Time to withdrew consent from study (days)			
n	29	53	82
Mean	208.0	58.7	111.5
SD	155.84	83.58	134.31
Median	163.0	22.0	55.0
Min-Max	1-565	1-345	1-565
Time to withdrew consent from study (days category), n (%)			
n	29	53	82
1	1 (3.4)	4 (7.5)	5 (6.1)

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

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=551)	BSC/BSoC only (N=280)	Overall (N=831)
2 - 28	1 (3.4)	27 (50.9)	28 (34.1)
29 - 56	3 (10.3)	5 (9.4)	8 (9.8)
>56	24 (82.8)	17 (32.1)	41 (50.0)

Results except for time to withdrew consent (continuous) given as xx (xx.x) where xx=number of patients, (xx.x)=percentage  
 Time to withdrew consent from treatment (or study) is defined as the time (in days) from the date of randomization to the date of withdrawal of consent from treatment (or study).

<sup>a</sup> Patients still on treatment at the time of the data cut-off date 27JAN2021

<sup>b</sup> Patients in long-term follow-up period are those that have completed, discontinued treatment or never treated and have not discontinued from the study at the time of the data cut-off date.

Output ID: T-14-1-4 2021-05-11 18:33

\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\t-disp.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

**Anhang 4-G.12.2: Patientenfluss der Patienten, die vor dem 5. März 2019 randomisiert wurden**

Table 14.1.4.2 Patient disposition - end of treatment and end of study status among patients randomized prior to 5 March 2019 (Full analysis set)

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=166)	BSC/BSoC only (N=84)	Overall (N=250)
Patients treated	164 (98.8)	37 (44.0)	201 (80.4)
Patients not treated	2 (1.2)	47 (56.0)	49 (19.6)
Patients still on treatment <sup>a</sup>	12 (7.2)	1 (1.2)	13 (5.2)
Patients who discontinued from all study treatments	152 (91.6)	36 (42.9)	188 (75.2)
Patients treated with 177Lu-PSMA-617	163 (98.2)		
Patients not treated with 177Lu-PSMA-617	3 (1.8)		
Reason not treated with 177Lu-PSMA-617			
Adverse event	1 (0.6)		
Other	1 (0.6)		
Withdrew consent (treatment)	1 (0.6)		
Reason for withdrew consent from 177Lu-PSMA-617			
Reason is not provided	1 (0.6)		
Time to withdrew consent from 177Lu-PSMA-617 (days)			
n	1		
Mean	37.0		
SD	NE		
Median	37.0		
Min-Max	37-37		
Time to withdrew consent from 177Lu-PSMA-617 (days category), n (%)			
n	1		
1	0		
2 - 28	0		
29 - 56	1 (100)		
>56	0		
Patients who completed 177Lu-PSMA-617	75 (45.2)		

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

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoc (N=166)	BSC/BSoc only (N=84)	Overall (N=250)
Patients who discontinued from 177Lu-PSMA-617	88 (53.0)		
Reason for discontinuation from 177Lu-PSMA-617			
Progressive disease	36 (21.7)		
Adverse event	19 (11.4)		
Withdrew consent (treatment)	15 (9.0)		
No longer clinically benefitting	9 (5.4)		
Investigator decision	4 (2.4)		
Death	3 (1.8)		
Patient requires care not allowed in the study	2 (1.2)		
Reason for withdrew consent from 177Lu-PSMA-617			
Decided to pursue off-study treatment	4 (2.4)		
No reason given	4 (2.4)		
Perceived lack of benefit	4 (2.4)		
Treatment "fatigue" due to travel or protocol procedures	2 (1.2)		
Reason is not provided	1 (0.6)		
Time to withdrew consent from 177Lu-PSMA-617 (days)			
n	15		
Mean	145.8		
SD	79.57		
Median	138.0		
Min-Max	30-327		
Time to withdrew consent from 177Lu-PSMA-617 (days category), n (%)			
n	15		
1	0		
2 - 28	0		
29 - 56	2 (13.3)		
>56	13 (86.7)		
Patients treated with BSC/BSoc	164 (98.8)	37 (44.0)	201 (80.4)
Patients not treated with BSC/BSoc	2 (1.2)	47 (56.0)	49 (19.6)
Reason not treated with BSC/BSoc			
Adverse event	1 (0.6)	0	1 (0.4)

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

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoc (N=166)	BSC/BSoc only (N=84)	Overall (N=250)
Other	1 (0.6)	2 (2.4)	3 (1.2)
Death	0	1 (1.2)	1 (0.4)
No longer clinically benefitting	0	4 (4.8)	4 (1.6)
Patient requires care not allowed in the study	0	12 (14.3)	12 (4.8)
Progressive disease	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Subject lost to follow-up	0	3 (3.6)	3 (1.2)
Withdrew consent (treatment)	0	24 (28.6)	24 (9.6)
Reason for withdrew consent from BSC/BSoc			
Because receiving best supportive care without 177Lu-PSMA-617	0	14 (16.7)	14 (5.6)
Decided to pursue off-study treatment	0	2 (2.4)	2 (0.8)
No reason given	0	7 (8.3)	7 (2.8)
Treatment "fatigue" due to travel or protocol procedures	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Time to withdrew consent from BSC/BSoc (days)			
n	0	24	24
Mean		18.9	18.9
SD		26.92	26.92
Median		9.0	9.0
Min-Max		1-97	1-97
Time to withdrew consent from BSC/BSoc (days category), n (%)			
n	0	24	24
1	0	4 (16.7)	4 (16.7)
2 - 28	0	15 (62.5)	15 (62.5)
29 - 56	0	3 (12.5)	3 (12.5)
>56	0	2 (8.3)	2 (8.3)
Patients who discontinued from BSC/BSoc	152 (91.6)	36 (42.9)	188 (75.2)
Reason for discontinuation from BSC/BSoc			
Progressive disease	62 (37.3)	6 (7.1)	68 (27.2)
Withdrew consent (treatment)	30 (18.1)	9 (10.7)	39 (15.6)
No longer clinically benefitting	23 (13.9)	10 (11.9)	33 (13.2)
Other	8 (4.8)	1 (1.2)	9 (3.6)
Patient requires care not allowed in the study	8 (4.8)	4 (4.8)	12 (4.8)
Adverse event	7 (4.2)	1 (1.2)	8 (3.2)

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

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoc (N=166)	BSC/BSoc only (N=84)	Overall (N=250)
Investigator decision	7 (4.2)	4 (4.8)	11 (4.4)
Death	5 (3.0)	1 (1.2)	6 (2.4)
Subject non-compliance	2 (1.2)	0	2 (0.8)
Reason for withdrew consent from BSC/BSoc			
Decided to pursue off-study treatment	10 (6.0)	2 (2.4)	12 (4.8)
Perceived lack of benefit	8 (4.8)	1 (1.2)	9 (3.6)
No reason given	5 (3.0)	2 (2.4)	7 (2.8)
Treatment "fatigue" due to travel or protocol procedures	3 (1.8)	1 (1.2)	4 (1.6)
Because receiving best supportive care without 177Lu-PSMA-617	2 (1.2)	3 (3.6)	5 (2.0)
Reason is not provided	2 (1.2)	0	2 (0.8)
Time to withdrew consent from BSC/BSoc (days)			
n	30	9	39
Mean	216.3	112.9	192.4
SD	132.82	124.09	136.57
Median	189.0	43.0	177.0
Min-Max	30-474	10-378	10-474
Time to withdrew consent from BSC/BSoc (days category), n (%)			
n	30	9	39
1	0	0	0
2 - 28	0	2 (22.2)	2 (5.1)
29 - 56	4 (13.3)	3 (33.3)	7 (17.9)
>56	26 (86.7)	4 (44.4)	30 (76.9)
Patients continuing in long-term follow-up period <sup>b</sup>	39 (23.5)	11 (13.1)	50 (20.0)
Patients who discontinued from study	115 (69.3)	72 (85.7)	187 (74.8)
Reason for discontinuation from study			
Death	97 (58.4)	50 (59.5)	147 (58.8)
Withdrew consent (protocol)	15 (9.0)	20 (23.8)	35 (14.0)
Subject lost to follow-up	3 (1.8)	2 (2.4)	5 (2.0)
Reason for withdrew consent from study			
Decided to pursue off-study treatment	5 (3.0)	4 (4.8)	9 (3.6)

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

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoc (N=166)	BSC/BSoc only (N=84)	Overall (N=250)
Perceived lack of benefit	5 (3.0)	1 (1.2)	6 (2.4)
Treatment "fatigue" due to travel or protocol procedures	3 (1.8)	2 (2.4)	5 (2.0)
No reason given	2 (1.2)	4 (4.8)	6 (2.4)
Because receiving best supportive care without 177Lu-PSMA-617	0	9 (10.7)	9 (3.6)
Time to withdrew consent from study (days)			
n	15	20	35
Mean	229.7	47.8	125.8
SD	143.36	79.92	142.75
Median	233.0	15.0	50.0
Min-Max	30-473	1-301	1-473
Time to withdrew consent from study (days category), n (%)			
n	15	20	35
1	0	2 (10.0)	2 (5.7)
2 - 28	0	11 (55.0)	11 (31.4)
29 - 56	2 (13.3)	3 (15.0)	5 (14.3)
>56	13 (86.7)	4 (20.0)	17 (48.6)

Results except for time to withdrew consent (continuous) given as xx (xx.x) where xx=number of patients, (xx.x)=percentage  
Time to withdrew consent from treatment (or study) is defined as the time (in days) from the date of randomization to the date of withdrawal of consent from treatment (or study).

<sup>a</sup> Patients still on treatment at the time of the data cut-off date 27JAN2021

<sup>b</sup> Patients in long-term follow-up period are those that have completed, discontinued treatment or never treated and have not discontinued from the study at the time of the data cut-off date.

Output ID: T-14-1-4-2 2021-05-11 18:38

\\FS\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\t-disp.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021

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

### Anhang 4-G.12.3: Patientenfluss der Patienten, die am oder nach dem 5. März 2019 randomisiert wurden

Table 14.1.4.1 Patient disposition - end of treatment and end of study status (PFS-Full analysis set)

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoC (N=385)	BSC/BSoC only (N=196)	Overall (N=581)
Patients treated	369 (95.8)	164 (83.7)	533 (91.7)
Patients not treated	16 (4.2)	32 (16.3)	48 (8.3)
Patients still on treatment <sup>a</sup>	37 (9.6)	4 (2.0)	41 (7.1)
Patients who discontinued from all study treatments	332 (86.2)	160 (81.6)	492 (84.7)
Patients treated with 177Lu-PSMA-617	366 (95.1)		
Patients not treated with 177Lu-PSMA-617	19 (4.9)		
Reason not treated with 177Lu-PSMA-617			
Adverse event	5 (1.3)		
Investigator decision	3 (0.8)		
No longer clinically benefitting	3 (0.8)		
Death	2 (0.5)		
Protocol deviation	2 (0.5)		
Withdrew consent (treatment)	2 (0.5)		
Other	1 (0.3)		
Progressive disease	1 (0.3)		
Reason for withdrew consent from 177Lu-PSMA-617			
No reason given	1 (0.3)		
Treatment "fatigue" due to travel or protocol procedures	1 (0.3)		
Time to withdrew consent from 177Lu-PSMA-617 (days)			
n	2		
Mean	20.5		
SD	6.36		
Median	20.5		
Min-Max	16-25		
Time to withdrew consent from 177Lu-PSMA-617 (days category), n (%)			
n	2		

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

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoc (N=385)	BSC/BSoc only (N=196)	Overall (N=581)
1	0		
2 - 28	2 (100)		
29 - 56	0		
>56	0		
Patients who completed 177Lu-PSMA-617	175 (45.5)		
Patients who discontinued from 177Lu-PSMA-617	191 (49.6)		
Reason for discontinuation from 177Lu-PSMA-617			
Progressive disease	91 (23.6)		
Adverse event	35 (9.1)		
No longer clinically benefitting	27 (7.0)		
Investigator decision	12 (3.1)		
Death	11 (2.9)		
Withdrew consent (treatment)	8 (2.1)		
Patient requires care not allowed in the study	4 (1.0)		
Other	2 (0.5)		
Subject lost to follow-up	1 (0.3)		
Reason for withdrew consent from 177Lu-PSMA-617			
Decided to pursue off-study treatment	3 (0.8)		
Treatment "fatigue" due to travel or protocol procedures	3 (0.8)		
Perceived lack of benefit	2 (0.5)		
Time to withdrew consent from 177Lu-PSMA-617 (days)			
n	8		
Mean	143.5		
SD	60.28		
Median	176.0		
Min-Max	52-204		
Time to withdrew consent from 177Lu-PSMA-617 (days category), n (%)			
n	8		
1	0		
2 - 28	0		
29 - 56	1 (12.5)		
>56	7 (87.5)		

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

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoc (N=385)	BSC/BSoc only (N=196)	Overall (N=581)
Patients treated with BSC/BSoc	369 (95.8)	164 (83.7)	533 (91.7)
Patients not treated with BSC/BSoc	16 (4.2)	32 (16.3)	48 (8.3)
Reason not treated with BSC/BSoc			
Adverse event	4 (1.0)	0	4 (0.7)
Death	2 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.7)
Investigator decision	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
No longer clinically benefitting	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
Protocol deviation	2 (0.5)	0	2 (0.3)
Withdrew consent (treatment)	2 (0.5)	22 (11.2)	24 (4.1)
Other	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
Progressive disease	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Patient requires care not allowed in the study	0	4 (2.0)	4 (0.7)
Subject lost to follow-up	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Reason for withdrew consent from BSC/BSoc			
No reason given	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Treatment "fatigue" due to travel or protocol procedures	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
Because receiving best supportive care without 177Lu-PSMA-617	0	17 (8.7)	17 (2.9)
Decided to pursue off-study treatment	0	3 (1.5)	3 (0.5)
Perceived lack of benefit	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Time to withdrew consent from BSC/BSoc (days)			
n	2	22	24
Mean	20.5	8.3	9.3
SD	6.36	7.07	7.69
Median	20.5	7.5	9.0
Min-Max	16-25	1-29	1-29
Time to withdrew consent from BSC/BSoc (days category), n (%)			
n	2	22	24
1	0	4 (18.2)	4 (16.7)
2 - 28	2 (100)	17 (77.3)	19 (79.2)
29 - 56	0	1 (4.5)	1 (4.2)
>56	0	0	0

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

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoc (N=385)	BSC/BSoc only (N=196)	Overall (N=581)
Patients who discontinued from BSC/BSoc	332 (86.2)	160 (81.6)	492 (84.7)
Reason for discontinuation from BSC/BSoc			
Progressive disease	162 (42.1)	67 (34.2)	229 (39.4)
No longer clinically benefitting	49 (12.7)	40 (20.4)	89 (15.3)
Investigator decision	32 (8.3)	5 (2.6)	37 (6.4)
Adverse event	22 (5.7)	3 (1.5)	25 (4.3)
Death	21 (5.5)	7 (3.6)	28 (4.8)
Withdrew consent (treatment)	21 (5.5)	27 (13.8)	48 (8.3)
Patient requires care not allowed in the study	18 (4.7)	7 (3.6)	25 (4.3)
Other	4 (1.0)	0	4 (0.7)
Subject non-compliance	2 (0.5)	3 (1.5)	5 (0.9)
Subject lost to follow-up	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Protocol deviation	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Reason for withdrew consent from BSC/BSoc			
Treatment "fatigue" due to travel or protocol procedures	10 (2.6)	7 (3.6)	17 (2.9)
No reason given	4 (1.0)	3 (1.5)	7 (1.2)
Decided to pursue off-study treatment	3 (0.8)	5 (2.6)	8 (1.4)
Perceived lack of benefit	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)
Cannot afford non-medical costs related to the study (travel, etc.)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Because receiving best supportive care without 177Lu-PSMA-617	0	8 (4.1)	8 (1.4)
Cannot afford medical costs related to the study	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Time to withdrew consent from BSC/BSoc (days)			
n	21	27	48
Mean	242.3	62.7	141.3
SD	133.87	54.82	131.90
Median	196.0	44.0	92.0
Min-Max	52-537	7-251	7-537
Time to withdrew consent from BSC/BSoc (days category), n (%)			
n	21	27	48
1	0	0	0
2 - 28	0	6 (22.2)	6 (12.5)
29 - 56	1 (4.8)	11 (40.7)	12 (25.0)

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

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoc (N=385)	BSC/BSoc only (N=196)	Overall (N=581)
>56	20 (95.2)	10 (37.0)	30 (62.5)
Patients continuing in long-term follow-up period <sup>b</sup>	101 (26.2)	39 (19.9)	140 (24.1)
Patients who discontinued from study	247 (64.2)	153 (78.1)	400 (68.8)
Reason for discontinuation from study			
Death	232 (60.3)	117 (59.7)	349 (60.1)
Withdrew consent (protocol)	14 (3.6)	33 (16.8)	47 (8.1)
Subject lost to follow-up	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.5)
Investigator decision	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Reason for withdrew consent from study			
No reason given	7 (1.8)	5 (2.6)	12 (2.1)
Perceived lack of benefit	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)
Treatment "fatigue" due to travel or protocol procedures	3 (0.8)	4 (2.0)	7 (1.2)
Decided to pursue off-study treatment	1 (0.3)	8 (4.1)	9 (1.5)
Because receiving best supportive care without 177Lu-PSMA-617	0	12 (6.1)	12 (2.1)
Cannot afford medical costs related to the study	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Time to withdraw consent from study (days)			
n	14	33	47
Mean	184.8	65.3	100.9
SD	170.43	86.25	128.20
Median	118.0	24.0	60.0
Min-Max	1-565	1-345	1-565
Time to withdraw consent from study (days category), n (%)			
n	14	33	47
1	1 (7.1)	2 (6.1)	3 (6.4)
2 - 28	1 (7.1)	16 (48.5)	17 (36.2)
29 - 56	1 (7.1)	2 (6.1)	3 (6.4)
>56	11 (78.6)	13 (39.4)	24 (51.1)

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

	Lu-PSMA-617 +BSC/BSoc (N=385)	BSC/BSoc only (N=196)	Overall (N=581)
--	-------------------------------------	-----------------------------	--------------------

Results except for time to withdrew consent (continuous) given as xx (xx.x) where xx=number of patients, (xx.x)=percentage  
 Time to withdrew consent from treatment (or study) is defined as the time (in days) from the date of randomization to the date of withdrawal of consent from treatment (or study).

<sup>a</sup> Patients still on treatment at the time of the data cut-off date 27JAN2021

<sup>b</sup> Patients in long-term follow-up period are those that have completed, discontinued treatment or never treated and have not discontinued from the study at the time of the data cut-off date.

Output ID: T-14-1-4-1 2021-03-31 12:27

\\AAA.LOCAL\STGENIS\AAA\BIOMETRY\PROJECTS\PSMA617\VISION\FINAL\_UB\_RPFS\PRODUCTION\TLF\PGM\t-disp.sas

Data Cutoff Date: 27JAN2021